



Sub redacția

I. TEODORESCU EXARCU

FIZIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA EXCRETIEI

EDITURA MEDICALĂ



Continuare a seriei de monografii de fiziologie și fiziopatologie a funcțiilor organismului, volumul dedicat digestiei și absorbției cuprinde datele recent achiziționate în domeniul respectiv asupra funcției normale și patologice a sistemului digestiv.

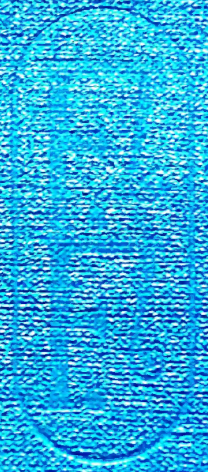
Din cuprinsul volumului menționăm: timpul bucal al digestiei (masticăția, salivația, deglutiția); timpul gastric al digestiei (funcția secretorie și motorie a stomacului); hormonii intestinali; timpul intestinal al digestiei (secreția pancreatică, biliară și intestinală; funcția motorie a Intestinului subțire; sindromul de malabsorbție-malasimilație); funcțiile colonului; defecația. Redactată de un colectiv de specialiști lucrarea cuprinde atât date de fiziologie cât și de fiziopatologie a proceselor complexe de digestie și absorbție și se adresează medicilor de toate specialitățile și studenților în medicină.

Volumul «Fiziologia și fiziopatologia excreției» cuprinde într-o expunere sintetică principalele date actuale asupra excreției renale și extrarenale în condiții normale și patologice. Progresele recente, care au contribuit la modificarea radicală a unor concepții clasice asupra excreției renale, trebuie cunoscute pentru importanța lor în practica medicală.

Volumul este structurat pe două secțiuni cuprinzând excreția renală și, respectiv, excreția extrarenală. În prima parte, după prezentarea anatomiei funcționale, a irigației și metabolismului renal, se face o largă expunere asupra funcției de formare a urinei, precizându-se pentru principalii constituenți urinari rolul ultrafiltrării, reabsorbției și secreției. În continuare, se prezintă funcțiile renale în menținerea volumului și tonicității lichidelor organismului și în homeostazia acido-bazică. După menționarea unor date recente asupra diureticelor, sînt trecute în revistă principalele simptome nefrologice și urologice și apoi este prezentată fiziopatologia sindromului nefrotic, a hipertensiunii nefrogene și a insuficiențelor renale acută și cronică. Prima parte se încheie cu funcția de transport, acumulare, conținere și evacuare a urinei, în condiții normale și patologice.

În partea a doua se prezintă date recente asupra excreției extrarenale (tegumentară, digestivă și lactată).

SUB REDACȚIA: L. TEODORESCU EXARCU



EXCRETIA

**I. TEODORESCU EXARCU
N. URSEA
EM. MANOLESCU
GH. BADIU**

**FIZIOLOGIA
ȘI
FIZIOPATOLOGIA
EXCREȚIEI**

1980

**EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI**

TABLA DE MATERII

Abrevieri — 17

INTRODUCERE — 19

EXCREȚIA RENALĂ

ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A RINI-
CHIULUI (Gh. Badiu, I. Teodorescu
Exarcu) — 25

IRIGAȚIA SANGVINĂ RENALĂ
(Gh. Badiu, I. Teodorescu Exarcu) — 42

METABOLISMUL RENAL (I. Teodorescu
Exarcu) — 51

Căile metabolice renale — 53

Diferențe regionale metabolice — 54

Metabolismul intermediar renal — 56

Metabolismul protidic — 56

Metabolismul aminoacizilor — 58

Metabolismul glucidic — 62

Metabolismul lipidic — 67

Metabolismul oxidativ renal în tulburările
echilibrului acido-bazic — 69

REGLAREA ACTIVITĂȚII RENALE
(I. Teodorescu Exarcu) — 73

Autoreglarea irigației renale — 73

Echilibrul glomerulo-tubular — 73

Mecanismele umorale de reglare — 74

Sistemul renină-angiotensină — 74

Hormonul antidiuretic (ADH) — 93

Aldosteronul — 97

Parathormonul (PTH) — 101

Sistemul kallikrein-bradikinină — 103

Prostaglandinele — 104

Mecanismele nervoase de reglare — 106

FUNCȚIA DE FORMARE A URINII
(I. Teodorescu Exarcu, Gh. Badiu) — 113

Ultrafiltrarea glomerulară — 114

Permeabilitatea membranei filtrante — 114

Presiunea efectivă de filtrare — 119

Mecanismele filtrării glomerulare — 122

Reabsorbția și secreția tubulară — 123

A. Procesele de reabsorbție tubulară — 123

B. Procesele de secreție tubulară — 127

Reabsorbția glucozei — 130

Fiziopatologia reabsorbției glucozei — 133

Reabsorbția proteinelor — 136

Fiziopatologia reabsorbției proteinelor — 137

Reabsorbția aminoacizilor — 137

Fiziopatologia reabsorbției aminoacizilor
— 143

Reabsorbția ureei — 153

Fiziopatologia reabsorbției ureei — 154

Reabsorbția și secreția acidului uric — 154

Fiziopatologia reabsorbției și secreției aci-
dului uric — 155

Reabsorbția anionilor organici — 158

Reabsorbția sodiului — 160

Fiziopatologia reabsorbției sodiului — 167

Reabsorbția și secreția K^+ — 167

Fiziopatologia excreției K^+ — 175

Reabsorbția calciului, fosfatului și magne-
ziului — 178

Reabsorbția sulfatilor — 198

FUNCȚIILE RENALE ÎN MENȚINEREA
HOMEOSTAZIEI VOLUMULUI ȘI OS-
MOLALITĂȚII LICHIDELOR ORGA-
NISMULUI (I. Teodorescu Exarcu)
— 202

Fiziologia echilibrului hidro-salin — 202

Anatomia sectoarelor și compartimentelor
hidro-electrolitice — 202

- Schimbările hidro-electrolitice dintre sectoare și compartimente — 204
 Reglarea volumului și osmolalității sectoarelor hidro-electrolitice — 205
- Fiziopatologia echilibrului hidro-salin** — 218
 Deplețiile hidro-saline — 219
 Retențiile hidro-saline — 223
- FUNCȚIILE RENALE ÎN MENȚINEREA HOMEOSTAZIEI ACIDO-BAZICE**
(I. Teodorescu Exarcu) — 235
- Fiziologia echilibrului acido-bazic** — 235
 Sistemele tampon — 236
 Activitatea ventilatorie — 238
 Activitatea renală — 239
- Fiziopatologia echilibrului acido-bazic** — 246
 Acidozele metabolice — 247
 Alcalozele metabolice — 251
- DIURETICELE** *(Em. Manolescu)* — 256
 Aspecte generale — 256
 Mecanisme și locuri de acțiune — 258
 Durata acțiunii diuretice — 260
 Metode de cercetare a substanțelor diuretice — 260
- Principalele grupe de substanțe diuretice** — 261
 Diuretice mercuriale — 261
 Inhibitorii anhidrazei carbonice — 262
 Benzotiazidele — 262
 Grupul furosemid-acid etacrinic — 264
 Grupul spironolactonă-triamteren — 266
 Grupul xantinelor — 266
 Diuretice acidifiante — 267
 Diuretice osmotice — 267
- PRINCIPALELE SIMPTOME NEFROLOGICE ȘI UROLOGICE** *(Gh. Badiu, I. Teodorescu Exarcu)* — 270
- Tulburările micțiunii** — 270
 Polakiuria — 270
 Micțiunile rare — 271
 Micțiunile imperioase — 271
 Micțiunea dureroasă — 271
 Micțiunea dificilă (disuria) — 272
 Micțiunea incompletă — 272
 Retenția de urină — 273
 Incontinența de urină — 274
- Modificările volumului urinar (poliuria și oligoanuria)** — 276
 Poliuria — 272
 Oliguria și anuria — 279
- Proteinuria** *(N. Ursea, I. Teodorescu Exarcu)* — 281
 Clasificarea proteinuriilor — 282
 Chiluria — 290
 Hemoglobinuria — 290
 Hematuria — 294
 Leucocituria și piuria — 298
 Cilindruria — 299
- SINDROMUL NEFROTIC** *(N. Ursea)* — 302
 Etiologia SN — 303
 Forme anatomo-clinice — 305
 Fiziopatologia SN — 307
- SINDROMUL HIPERTENSIUNII NEFROGENE** *(N. Ursea)* — 319
 Etiologie — 319
 Patogenia hipertensiunii nefrogene — 322
 I. Rolul rinichiului în homeostazia tensiunală — 322
 II. Procedee experimentale de producere a hipertensiunii arteriale nefrogene — 328
 Hipertensiunea renovasculară umană — 332
 Hipertensiunea renoparenchimatoasă umană — 332
 Hipertensiunea renoparenchimatoasă — 334
 Hipertensiunea renovasculară — 334
- INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ**
(I. Teodorescu Exarcu) — 341
 Etiologia IRA — 341
 Evoluția clinico-biologică a IRA — 346
 Patogenia IRA — 357
- INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ**
(N. Ursea) — 369
 Etiologie. Clasificare — 373
 Fiziopatologia IRC — 373
 A. Fiziopatologia stadiilor evolutive ale IRC — 375
 B. Fiziopatologia marilor sindroame din IRC — 378
 C. Fiziopatologia manifestărilor clinice ale IRC — 422

FUNCȚIILE DE TRANSPORT, ACUMULARE, CONȚINȚIE ȘI EVACUARE A URINII (*I. Teodorescu Exarcu, Gh. Badiu*) — 429

Transportul urinei de la rinichi la vezică — 429

Anatomia funcțională pieloureterală — 429

Fiziologia căilor urinare extrarenale — 431

Adaptări fiziologice ale activității pieloureterale — 438

Mecanismele transportului de urină, de-a lungul sistemului pieloureteral — 440

Acumularea, conținerea și evacuarea urinei — 444

Anatomia funcțională a vezicii urinare — 445

Controlul medular al micțiunii — 447

Controlul supramedular al micțiunii — 450

Fiziologia vezicii urinare — 457

Fiziopatologia funcțiilor de transport, acumulare, conținere și evacuare a urinei — 466

Obstrucțiile tractului urinar — 466

Infecțiile tractului urinar — 479

Tulburările micționale neurogene — 492

EXCREȚIA EXTRARENALĂ

EXCREȚIA TEGUMENTARĂ (SUDORAȚIA) (*Gh. Badiu, I. Teodorescu Exarcu*) — 507

Cantitatea totală de sudoare — 508

Compoziția secreției sudorale — 510

Mecanismele secreției sudorale — 513

Reglarea secreției sudorale — 514

Fiziopatologia sudorației — 517

I. Tulburările cantitative ale secreției sudorale — 517

II. Tulburările eliminării sudorii — 521

III. Tulburările calitative ale secreției sudorale — 521

EXCREȚIA DIGESTIVĂ 523

Excreția salivară — 523

Excreția biliară — 525

Excreția pigmentilor biliari — 525

Fiziopatologia excreției pigmentilor biliari — 531

EXCREȚIA LACTATĂ 543

CONTENTS

Abbreviations — 17

INTRODUCTION — 19

RENAL EXCRETION

FUNCTIONAL ANATOMY OF THE KIDNEY (*Gh. Badiu, I. Teodorescu Exarcu*) — 25

RENAL VASCULARIZATION (*Gh. Badiu, I. Teodorescu Exarcu*) — 42

RENAL METABOLISM
(*I. Teodorescu Exarcu*) — 51

Renal metabolic pathways — 53

Regional metabolic differences — 54

Intermediate renal metabolism — 56

Protein metabolism — 56

Amino acid metabolism — 58

Carbohydrate metabolism — 62

Fat metabolism — 67

Renal oxidative metabolism in acid-base balance disturbances — 69

CONTROL OF RENAL ACTIVITY
(*I. Teodorescu Exarcu*) — 73

Autoregulation of renal blood supply — 73

Glomerulo-tubular equilibrium — 73

Humoral mechanisms of control — 74

Renin-angiotensin system — 74

Antidiuretic hormone (ADH) — 93

Aldosterone — 97

Parathormone (PTH) — 101

Kallikrein-bradykinin system — 103

Prostaglandins — 104

Nervous mechanisms of control — 106

THE URINE FORMATION FUNCTION
(*I. Teodorescu-Exarcu, Gh. Badiu*) — 113

Glomerular ultrafiltration — 114

Permeability of the filtrating membrane — 114

Effective filtration pressure — 119

Mecanisms of the glomerular filtration — 122

Reabsorption and tubular secretion — 123

A. Tubular reabsorption processes — 123

B. Tubular secretion processes — 127

Reabsorption of glucose — 130

Physiopathology of glucose reabsorption — 133

Reabsorption of proteins — 136

Physiopathology of protein reabsorption — 137

Reabsorption of amino acids — 137

Physiopathology of amino acid reabsorption — 143

Reabsorption of urea — 153

Physiopathology of urea reabsorption — 154

Reabsorption and secretion of uric acid — 154

Physiopathology of uric acid reabsorption and secretion — 155

Reabsorption of organic anions — 158

Reabsorption of sodium — 160

Physiopathology of sodium reabsorption — 167

Reabsorption and secretion of K^+ — 167

Physiopathology of K^+ excretion — 175

Reabsorption of calcium, phosphorus and magnesium — 178

The reabsorption of sulphates — 199

RENAL FUNCTIONS IN THE MAINTENANCE OF HOMEOSTASIS OF THE VOLUME AND OSMOLALITY OF BODY FLUIDS (*I. Teodorescu Exarcu*) — 202

Physiology of water-saline balance — 202



- Anatomy of hydroelectrolytic sectors and compartments — 202
- Hydroelectrolytic exchanges between sectors and compartments —
- Control of the volume and osmolality of hydroelectrolytic sectors — 205
- Physiopathology of water-saline balance — 218**
- Water-saline depletion — 219
- Water-saline retention — 223
- RENAL FUNCTIONS IN THE MAINTENANCE OF ACID-BASE HOMEOSTASIS (I. Teodorescu Exarcu) — 235**
- Physiology of acid-base balance — 235**
- Buffer systems — 236
- Ventilation activity — 238
- Renal activity — 239
- Physiopathology of acid-base balance — 246**
- Metabolic acidoses — 247
- Metabolic alkaloses — 251
- DIURETICS (Em. Manolescu) — 256**
- General aspects — 256**
- Mechanisms and site of action — 258**
- Duration of diuretic action — 260**
- Methods for the study of diuretic substances — 260**
- Principal diuretic groups — 261**
- Mercuric diuretics — 261
- Inhibitors of carbonic anhydrase — 262
- Benzothiazides — 262
- Furosemid-etacrinic acid group — 264
- Spironolactone-triamteren group — 266
- Xanthine group — 266
- Acidifying diuretics — 267
- Osmotic diuretics — 267
- PRINCIPAL NEPHROLOGICAL AND UROLOGICAL SYMPTOMS (Gh. Badiu, I. Teodorescu Exarcu) — 270**
- Micturition disturbances — 270**
- Polakiuria — 270
- Rare micturition — 271
- Imperious micturition — 271
- Painful micturition — 271
- Difficult micturition (dysuria) — 272
- Incomplete micturition — 272
- Urinary retention — 272
- Urinary incontinence — 273
- Changes in the urinary volume — 274**
- (poliuria and oliguria) — 276
- Proteinuria (N. Ursea, I. Teodorescu Exarcu) — 281**
- Classification of proteinurias — 282
- Chyluria — 290**
- Haemoglobinuria — 290**
- Hematuria — 294**
- Leukocyturia and pyuria — 298**
- Cylindruria — 299**
- NEPHROTIC SYNDROME (N. Ursea) — 302**
- Aetiology of NS — 303
- Anatomo-clinical forms — 305
- Physiopathology of NS 307
- NEPHROGENIC HYPERTENSION SYNDROME (N. Ursea) — 319**
- Aetiology — 319**
- Pathogeny of the nephrogenic hypertension — 322
- Role of the kidney in tension homeostasis — 322
- Experimental procedures for producing nephrogenic arterial hypertension — 328
- Human renovascular hypertension — 332
- Human renoparenchymatous hypertension — 332
- Renoporenchymatous hypertension — 334
- Renovascular hypertension — 334
- ACUTE RENAL INSUFFICIENCY (AIR) (I. Teodorescu Exarcu) — 341**
- Aetiology of AIR — 341
- The clinico-biological evolution of ARI — 346**
- Pathogeny of ARI — 357
- CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY (CRI) (N. Ursea) — 369**
- Aetiology. Classification — 369**
- Physiopathology of CRI — 375**
- A. Physiopathology of the evolutive stages of CRI — 375
- B. Physiopathology of the great CRI syndromes — 378
- C. Physiopathology of the clinical manifestations of CRI — 422

URINE TRANSPORT, ACCUMULATION, CONTENTION AND VOIDING FUNCTIONS (*I. Teodorescu Exarcu, Gh. Badiu*) — 429

The transport of urine from the kidney to the urinary bladder — 429

Functional pyelo-ureteral anatomy — 429

Physiology of the extrarenal uriniferous pathways — 431

Physiological adaptation of pyelo-ureteral activity — 438

Mechanisms of urine transport along the pyelo-ureteral system — 440

Accumulation, contention and voiding of the urine — 444

Functional anatomy of the urinary bladder — 445

Medullary control of micturition — 447

Supramedullary control of micturition — 450

Physiology of the urinary bladder — 457

Physiopathology of the urine transport, accumulation, contention and voiding functions — 466

Obstruction of the uriniferous tract — 466

Infections of the uriniferous tract — 479

Neurogenic micturition disorders — 492

EXTRARENAL EXCRETION

INTEGUMENTARY EXCRETION (SWEATING) (*Gh. Badiu, I. Teodorescu Exarcu*) — 507

Total amount of sweat — 508

The composition of sweat — 510

The mechanism of sweating — 513

Regulation of sweat secretion — 514

Physiopathology of sweating — 517

I. Quantitative disturbances in sweat secretion — 517

II. Disturbances in sweat elimination — 521

III. Qualitative disturbances in sweat secretion — 521

DIGESTIVE EXCRETION — 523

Salivary excretion — 523

Biliary excretion — 525

Excretion of bile pigments — 525

Physiopathology of bile pigment excretion — 531

LACTATE EXCRETION — 543

ОГЛАВЛЕНИЕ

| |
|-----------------|
| Сокращения — 17 |
| ВВЕДЕНИЕ — 19 |

ПОЧЕЧНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ

| | |
|--|--|
| ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ ПОЧКИ (Г. Бадиу, И. Теодореску Экаарку) — 25 | Нервные механизмы регулирования — 106 |
| КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ПОЧКИ (Г. Ба- диу, И. Теодореску Экаарку) — 42 | ФУНКЦИЯ ОБРАЗОВАНИЯ МОЧИ (И. Теодореску-Экаарку, Г. Бадиу) — 119 |
| ПОЧЕЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ (И. Тео- дореску Экаарку) — 51 | Клубочковая ультрафильтрация — 114 |
| Почечные метаболические пути — 53 | Проницаемость фильтрующей оболочки — 114 |
| Регионарные метаболические различия — 54 | Эффективное давление фильтрации — 119 |
| Почечный промежуточный метаболизм — 56 | Механизмы гломерулярной фильтрации — 122 |
| Метаболизм белков — 56 | Канальцевая реабсорбция и секреция — 123 |
| Метаболизм аминокислот — 58 | А. Процессы канальцевой реабсорбции — 123 |
| Метаболизм углеводов — 62 | Б. Процессы канальцевой секреции — 127 |
| Метаболизм жиров — 67 | Реабсорбция глюкозы — 130 |
| Окислительный метаболизм почки при рас- стройстве кислотно-щелочного равно- весия — 69 | Патофизиология реабсорбции глюкозы — 133 |
| РЕГУЛИРОВАНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ДЕЯ- ТЕЛЬНОСТИ (И. Теодореску Эка- арку) — 73 | Реабсорбция белков — 136 |
| Ауторегуляция ирригации почек — 73 | Патофизиология реабсорбции белков — 137 |
| Клубочково-канальцевое равновесие — 73 | Реабсорбция аминокислот — 137 |
| Гуморальные механизмы регулирования — 74 | Патофизиология реабсорбции аминокис- лот — 143 |
| Система ренин-ангиотензин (СРА) — 74 | Реабсорбция мочевины — 153 |
| Антидиуретический гормон (АДГ) — 93 | Патофизиология реабсорбции мочевины — 153 |
| Альдостерон — 97 | Реабсорбция и секреция мочевой кислоты — 154 |
| Паратгормон — 101 | Патофизиология реабсорбции и секреции мочевой кислоты — 155 |
| Система калликреин-брадикинин — 103 | Реабсорбция органических анионов — 158 |
| Простагландины — 104 | Реабсорбция натрия — 160 |
| | Патофизиология реабсорбции натрия — 167 |
| | Реабсорбция и секреция K^+ — 167 |

Патофизиология экскреции K^+ — 175
 Реабсорбция кальция, фосфата и магния — 178
 Реабсорбция сульфатов — 198
ПОЧЕЧНЫЕ ФУНКЦИИ ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ГОМЕОСТАЗИСА ОБЪЕМА И ОСМОЛЯРНОСТИ ЖИДКОСТЕЙ ОРГАНИЗМА (И. Теодореску-Экзарку) — 202
Физиология водно-солевого равновесия — 202
 Анатомия гидро-электролитических отделов и отделений — 204
 Гидро-электролитические обмены между отделами и отделениями — 204
 Регулирование объема и осмолярности гидро-электролитических отделов — 205
Патофизиология водно-солевого равновесия — 218
 Снижение содержания воды и солей — 219
 Задержка воды и солей — 223
ПОЧЕЧНЫЕ ФУНКЦИИ ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО ГОМЕОСТАЗИСА (И. Теодореску-Экзарку) — 235
Физиология кислотно-щелочного равновесия — 235
 Буферная система — 236
 Вентиляционная деятельность — 238
 Почечная деятельность — 239
Патофизиология кислотно-щелочного равновесия — 246
 Метаболические ацидозы — 247
 Метаболические алкалозы — 251
ДИУРЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (Эм. Манолеску) — 256
 Общие аспекты — 256
 Механизмы и места их действия — 258
 Продолжительность диуретического действия — 260
 Методы исследования диуретических веществ — 260
 Главные группы диуретических веществ — 261
 Ртутные диуретические препараты — 261
 Ингибиторы угольной ангидразы — 262
 Бензотиазиды — 262
 Группа фуросемид-этакриновая кислота — 264
 Группа спиронолактон-триамтерен — 266
 Группа ксантинов — 266

Окисляющие диуретические средства — 267
 Осмотические диуретические средства — 267
ГЛАВНЫЕ НЕФРОЛОГИЧЕСКИЕ И УРОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ (Г. Бадиу, И. Теодореску Экзарку) — 270
Расстройства мочеиспускания — 270
 Полакиурия — 270
 Редкие мочеиспускания — 271
 Повелительные мочеиспускания — 271
 Болезненное мочеиспускание — 271
 Затруднительное мочеиспускание (дисурия) — 272
 Неполное мочеиспускание — 272
 Задержка мочи — 273
 Недержание мочи — 274
Изменения объема мочи (полиурия и олигоанурия) — 276
 Полиурия — 277
 Олигурия и анурия — 279
Протеинурия (Н. Урся, И. Теодореску Экзарку) — 281
 Классификация протеинурий — 282
 Хилурия — 290
 Гематурия — 294
 Гемоглобинурия — 290
Лейкоцитурия и пиурия — 298
Цилиндрурия — 299
НЕФОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (Н. Урся) — 302
 Этиология НС — 303
 Анатомо-клинические формы — 305
 Патофизиология НС — 307
СИНДРОМ НЕФРОГЕННОЙ ГИПЕРТОНИИ (Н. Урся) — 319
 Этиология — 319
 Патогения — нефрогенной гипертонии — 322
 Роль почки в гомеостазисе артериального давления — 322
 Экспериментальные процедуры вызывания нефрогенной артериальной гипертонии — 328
 Почечнососудистая гипертония у человека — 332
 Почечнопаренхиматозная гипертония у человека — 332
 Почечнопаренхиматозная гипертония — 334
 Почечнососудистая гипертония — 334
ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ОПН) (И. Теодореску Экзарку) — 341
 Этиология ОПН — 341

Клиническое и биологическое течение ОПН
— 346

Патогенез ОПН — 357

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ХПН) (Н. Урся) — 369

Патофизиология ХПН —

А. Патофизиология эволютивных стадий ХПН — 375

Б. Патофизиология главных синдромов ХПН — 378

В. Патофизиология клинических проявлений ХПН — 422

ФУНКЦИЯ ТРАНСПОРТИРОВКИ, НАКОПЛЕНИЯ, УДЕРЖАНИЯ И ВЫВЕДЕНИЯ МОЧИ (И. Теодореску Экзарку, Г. Бадиу) — 429

Транспортировка мочи от почки до мочевого пузыря — 431

Функциональная лоханочно-мочеточниковая анатомия — 438

Физиология внепочечных моченосных путей — 431

Физиологические адаптации лоханочно-мочеточниковой деятельности

Механизмы транспортировки мочи вдоль лоханочно-мочеточниковой системы — 440

Накопление, удержание и выведение мочи — 444

Функциональная анатомия мочевого пузыря — 445

Медуллярный контроль мочеиспускания — 447

Супрамерулярный контроль мочеиспускания — 450

Физиология мочевого пузыря — 457

Патофизиология функции транспортировки, накопления, удержания и выведения мочи — 466

Закупка моченосного тракта — 446

Инфекции моченосного тракта — 479

Неврогенные расстройства мочеиспускания — 492

ВНЕПОЧЕЧНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ

Экскреция через кожу (Г. Бадиу, И. Теодореску Экзарку) — 507

Общее количество потовой секреции — 508

Состав потовой секреции — 510

Механизмы потовой секреции — 513

Регулирование потовой секреции — 514

Патофизиология потоотделения — 517

I. Количественные расстройства потовой секреции — 517

II. Расстройства выведения потовой секреции — 521

III. Качественные расстройства потовой секреции — 521

ДИГЕСТИВНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ

Экскреция слюны — 523

Экскреция желчи — 523

Экскреция желчных пигментов — 525

Патофизиология экскреции желчных пигментов — 531

ЭКСКРЕЦИЯ МОЛОКА 543

ABREVIERI

| | | |
|--|--|--|
| AA — aminoacizi | FG — filtrarea glomerulară | PDF — produși de degradare a fibrinei |
| AAL — aminoacizi liberi | FPR — fluxul plasmatic renal | Pext — presiunea interstițială renală |
| AAT — aminoacizi totali | FSR — fluxul sanguin renal | Pint — presiunea de perfuzie |
| ACTH (Adrenocorticotrophic Hormone) — Corticotropina | GH (Growth Hormone) — hormonul de creștere | PG — prostaglandină |
| ADH (Antidiuretic Hormone) — Hormonul antidiuretic | GNF — glomerulonefrită | PGC — presiunea hidrostatică intracapsulară |
| AGL — acizi grași liberi | GPT — guanozintrifosfat | Po₂ — presiunea parțială a O ₂ |
| cAMP — 3', 5'-AMP ciclic | [H ⁺] — concentrația H ⁺ | P_t — presiunea hidrostatică intracapsulară |
| mARN — acid ribonucleic mesager | 25-OHD₃ — 25-hidroxicolecalciferol | PTH — hormonul paratiroidian |
| ARP — activitate reninică plasmatică | HRV — hipertensiune renovasculară | PTT — purpură trombocitopenică trombohemolitică |
| BGT — bilirubin-UDPGA-transferaza | HTA — hipertensiune arterială | PvO₂ — presiunea parțială a O ₂ în sângele venos |
| CID — coagulare intravasculară diseminată | IEP — indexul excreției fosfaților | PZA — pirazinamida |
| Cl_{cr} — clearance creatinină | IR — insuficiență renală | Qo₂ — consumul tisular de O ₂ |
| Cl_{PAH} — clearance paraaminohipurat | IRA — insuficiență renală acută | Raport U/P — raport urină/plasmă |
| Cl_u (ureic) — clearance ureic | IRC — insuficiență renală cronică | RFG — rata filtrării glomerulare |
| CR — coeficient respirator | LDL (Low Density Lipoproteins) — lipoproteine cu densitate joasă | RP — activitatea de reabsorbție a tubului proximal |
| CT — calcitonină | LH — hormon luteotrofic | SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) — Globulina transportoare a hormonilor sexuali |
| 1,25-(OH)₂D₃ — 1,25-dihidroxicolecalciferol | MBG — membrana bazală glomerulară | SN — sindromul nefrotic |
| DOC(A) — desoxicorticosteron (acetat) | PaCO₂ — presiunea parțială a CO ₂ în aerul alveolar | SNGFR (Single Nephron Glomerular Filtration Rate) — rata filtrării glomerulare a unui nefron izolat |
| EDTA — etilendiaminotetraacetat | PAH — paraaminohipurat | |
| ECG — electrocardiograma | Pao₂ — presiunea parțială a O ₂ în aerul alveolar | |
| EEG — electroencefalograma | PAO₂ — presiunea parțială a O ₂ în sângele arterial | |
| EMG — electromiograma | | |
| FF — fracție filtrată | | |

SR — substrat reninic

SRA — sistemul renină-angiotensină

SRAA — sistemul renină-angiotensină-aldosteron

TDP — tetradecapeptid

Tm — capacitate maximă de transport

Tm_G — capacitate maximă de reabsorbție a glucozei

Tmp — capacitate maximă de reabsorbție a fosfaților

Tm_{PAH} — capacitate maximă de reabsorbție a PAH

UDPGA — acid uridindifosfoglucuronic

VCN — viteza de conducere a nervului periferic

VLDL (Very Low Density Lipoproteins) — Lipopro-

teinele cu densitate foarte joasă

ΔP — diferența transmembranară dintre presiunile hidrostatice intracapilare

Π_{GC} — presiunea coloidosmo-tică intracapilară

Π_t — presiunea coloidosmo-tică intracapsulară



INTRODUCERE

Alimentația aduce în organism substanțe energogenetice și plastice, vitamine, săruri minerale și cantități variate de apă. După despecificarea constituenților complecși alimentari prin procesele hidrolitice digestive, compușii simpli rezultați (monozaharide, aminoacizi, acizi grași și glicerol, monogliceride etc.), după ce trec bariera intestinală, intră în fondul metabolic comun, împreună cu constituenții similari ai organismului.

Multiplele și complexe activități celulare necesită un consum permanent energetic, energia fiind furnizată de reacțiile ciclului acizilor tricarboxilici (ciclul Krebs) prin procese oxidative și, în măsură mult mai mică, de către procesele anaerobiotice ale glicolizei. Procesele energogenetice, concomitent cu eliberarea energiei chimice a diverselor substraturi catabolizate, generează și produși neutilizabili, în special CO_2 și apă, care vor trebui să fie eliminați din organism. Procesele catabolice celulare, care se află într-un echilibru dinamic permanent cu cele anabolice, generează de asemenea o serie de produși finali nevolatili, unii

inofensivi alții nocivi, care trebuie de asemenea eliminați din organism. Respirația este funcția care asigură eliminarea CO_2 produs, împreună cu o anumită cantitate de apă, iar excreția este funcția care asigură eliminarea din organism a produșilor nevolatili rezultați ai proceselor catabolice și a substanțelor străine pătrunse în organism. Dar rolul funcției de excreție este mult mai larg, diversele organe care participă la această funcție, controlate și reglate permanent de mecanisme extrem de complexe neurohormonale, elimină și diverse substanțe utile organismului dar aflate în exces, contribuind astfel la menținerea homeostaziei mediului intern.

Funcția de excreție a produșilor nevolatili este realizată de activitatea renală, un rol secundar excretor avînd însă și alte organe cum ar fi tubul digestiv și tegumentul, iar în timpul activității sale și glanda mamară. Se poate diferenția deci o excreție renală și o excreție extrarenală, alcătuind împreună un sistem complex și perfect coordonat, care controlează permanent menținerea homeostaziei organismului.

excreția renală

Excreția renală deține rolul fundamental în epurarea sanguină de anumite substanțe solide, inutile sau chiar toxice, uneori și de substanțe străine organismului, pe care le elimină dizolvate într-o anumită cantitate de apă. Cercetările efectuate au precizat că, pentru a elimina zilnic 1—1,5 l urină, rinichii filtrează aproximativ 180 l de plasmă, ultrafiltratul fiind supus în tubi unor procese complexe de reabsorbție și secreție, care au ca rezultat final producerea urinei definitive. La prima vedere pare destul de neeconomicos ca pentru excreția a 20—30 g uree, a câtorva grame de sare și unor cantități și mai mici din alți constituenți urinari să filtreze o cantitate imensă de lichide și, ulterior, să intre în acțiune mecanisme complexe, care funcționează cu un mare consum de energie, pentru a recupera lichidele filtrate și odată cu ele alți constituenți plasmatici utili organismului. Dar rinichiul nu este un simplu organ excretor, ci un organ cu multiple funcții de reglare, care reies cu pregnanță dacă se urmărește succint evoluția filogenetică a funcției renale.

Protovertebratele ancestrale trăiau într-un mediu acvatic cu salinitate moderată, care avea o compoziție similară celei a lichidelor lor extracelulare. Ca urmare, excreția substanțelor rezultate din catabolism era o problemă simplă, ele fiind eliminate direct în mediul marin. În evoluția lor aceste animale au migrat în cursurile de apă dulce, unde

au trebuit să se adapteze, deoarece mediul lor intern era mult mai concentrat decât mediul ambiant. Pentru a împiedica diluarea fatală a mediului lor extracelular animalele au devenit impermeabile față de mediu și ca urmare a trebuit să se dezvolte și un aparat excretor, care, odată cu eliminarea deșeurilor metabolice, trebuia să recupereze anumite substanțe necesare organismului, ceea ce a dus la dezvoltarea tubilor contorți proximali unde se face reabsorbția sărurilor (în special a clorurii de sodiu), a glucozei, a aminoacizilor etc., dar și la dezvoltarea tubilor distali capabili să dilueze urina, adică să reabsoarbă sărurile și să elimine apa. Trecerea la viața terestră a inversat problema, cel puțin în ceea ce privește apa, acum importanță fundamentală căpătând conservarea apei necesară desfășurării reacțiilor metabolice și menținerii presiunii de filtrare necesară însăși excreției. Apariția sistemului multiplicator contracurent, care fără consum energetic realizează reabsorbția unei mari părți a apei filtrate, a permis excreția deșeurilor metabolice în soluție concentrată cu pierderi minime de apă. În sfârșit, realizarea controlului neurohormonal a permis ca eliminările renale să fie permanent adecvate necesităților organismului, integrând astfel funcția renală în cadrul mecanismelor complexe de menținere a homeostaziei mediului intern. Deci, rinichii sînt organe care au ca funcție fundamentală reglarea volumului și compoziției mediului intern, iar funcția

lor excretoare apare ca o consecință a activității lor de reglare.

Rinichii realizează menținerea adecvată a volumului și compoziției lichidelor extracelulare și, prin intermediul acestora, și a lichidelor celulare, prin următoarele activități:

- eliminarea apei formată sau introdusă în organism în exces față de necesități;

- eliminarea substanțelor anorganice în funcție de necesități;

- eliminarea produșilor terminali nevolatili ai metabolismului;

- eliminarea unor substanțe străine pătrunse sau introduse în organism;

- retenția unor constituenți necesari (proteine plasmatică, aminoacizi, glucoză, hormoni, vitamine etc.);

- producerea și excreția anumitor constituenți (amoniac, H^+ etc.).

Ca rezultat al acestor activități rinichii dețin un rol important în menținerea anumitor constante ale mediului intern și anume: a volumului plasmatic (izovolemia), a presiunii osmotice (izotonia), a echilibrului osmotice (izoionia), a echilibrului acido-bazic (izohidria) etc., asigurând în același timp și epurarea organismului de substanțe inutile (uree, acid uric etc.) sau toxice.

Rinichii, organe pereche subperitoneale, situați de o parte și alta a coloanei vertebrale lombare, reprezintă principalele organe excretoare. Având la om o greutate de aproximativ 150 g, la rinichiul este constituit din 2 regiuni distincte macroscopic: cortexul și medulara. Cortexul înconjoară piramidele Malpighi, care formează medulara, însinuându-se între acestea sub forma coloanelor Bertin. Piramidele, în formă de trunchi de con cu vârful în jos, proemină în bazinet, constituind papile, pe suprafața cărora se deschid orificiile distale ale tubilor Bellini. O piramidă împreună cu porțiunea de cortex corespunzătoare constituie lobul renal, rinichiul uman fiind constituit din 8—12 asemenea lobi.

Rinichiul conține aproximativ un milion de nefroni (11), unități morfofuncționale organizate perfect structural și funcțional pentru asigurarea funcțiilor complexe renale, fiecare nefron putând fi considerat ca un rinichi miniaturizat. Nefronii sînt înconjurați de țesut interstițial, în care se găsesc vasele și nervii intrarenali.

Fiecare nefron este constituit, la rîndul său, dintr-un corpusecul renal (glomerul și capsula Bowman) și un sistem tubular format din mai multe segmente: tubul proximal (*pars convoluta* și *pars recta*), ansa Henle cu o ramură subțire descendentă și o ramură mai groasă ascendentă unite între ele printr-o buclă și tubul contort distal (*pars recta* și *pars convoluta*) ce se continuă printr-un segment inter-

mediar cu tubul colector, care avînd origine embriologică diferită de celelalte segmente tubulare nu este considerat ca făcînd parte din nefron. În sfîrșit, mai mulți tubi colectori se unesc constituind un canal Bellini, care se deschide în vârful papilei (fig. 1).

Mamiferele superioare și omul posedă 2 tipuri de nefroni, care diferă între ei atît morfologic cît și funcțional și anume: nefronii corticali, reprezentînd aproximativ 85% din totalul populației nefronice, cu glomerul mic situat în corticala renală și ansa Henle scurtă

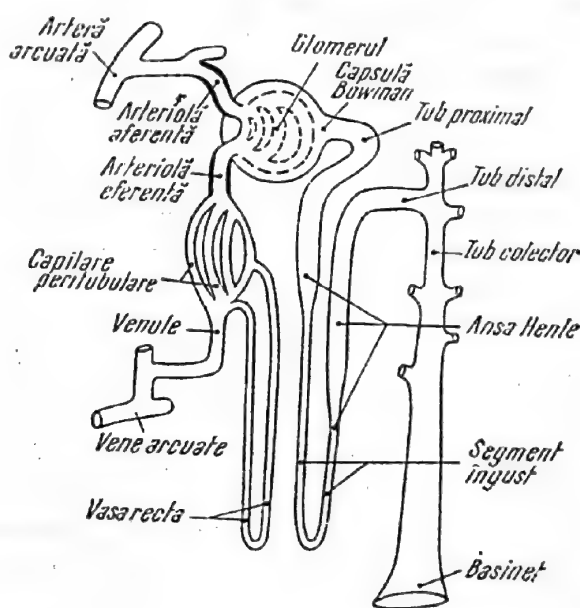


Fig. 1 — Schema funcțională a nefronului (după Guyton, 1976).

sau chiar absentă și nefronii juxtamedulari, cu glomerul mai mare situat în medulară și ansa Henle obișnuit lungă, cu cele 2 brațe bine dezvoltate

și cu vârful pătruns profund în medulara renală. Între aceste 2 tipuri extreme de nefroni se găsesc numeroase tipuri intermediare, ale căror caracteristici morfologice depind de situația lor anatomică în cortex. Diferențele morfologice dintre nefroni sînt corelate cu funcția lor, nefronii cu ansă lungă fiind caracteristici rinichiului rozătoarelor care trăiesc în deșert și avînd deci un rol fundamental în procesele de concentrare a urinei și conservarea optimă a apei (24) (26) (27).

Cortexul renal conține glomerulii și tubii contorți proximali și distali, iar medulara este împărțită în 2 zone de către linia de origine a segmentelor largi ascendente ale anselor Henle lungi, zona externă a medulei fiind împărțită la rîndul său în două de către extremitatea inferioară a părții drepte a tubilor contorți proximali.

Cercetările morfologice, în special cele de electronmicroscopie, au furnizat numeroase date asupra structurii diverselor segmente ale nefronului, extrem de utile pentru înțelegerea funcționalității lor.

Corpusculul Malpighi, cu diametrul de 200—250 μm și volum de 0,0042 mm^3 (12), este format dintr-un ghem de capilare — glomerulul —, invaginat în capătul dilatat și închis al nefronului — capsula Bowman — și prezintă un pol vascular — hilul glomerular —, prin care pătrund și ies arteriolele glomerulare și un pol urinar de la care începe tubul contort proximal.

Glomerulul este alcătuit dintr-un ghem de 4—12 bucle capilare, provenite din ramificarea arteriolei aferente, care se reunesc apoi constituind arteriola eferentă — rețea capilară interpusă între 2 arteriole (fig. 2). În interiorul corpusculului malpighian capilarele formează arborizații lobulare în număr de 8, care împreună cu mezangiul formează lobulii, comparați cu felile de portocală. Date recente precizează că în interiorul lobulilor, în

cadrul fiecărei anse capilare, există numeroase anastomoze (la om între 20—40), dar nu au putut fi evidențiate anastomoze interlobulare și de aceea lobulii sînt considerați ca unități anatomice și funcționale (4). Rețeaua de

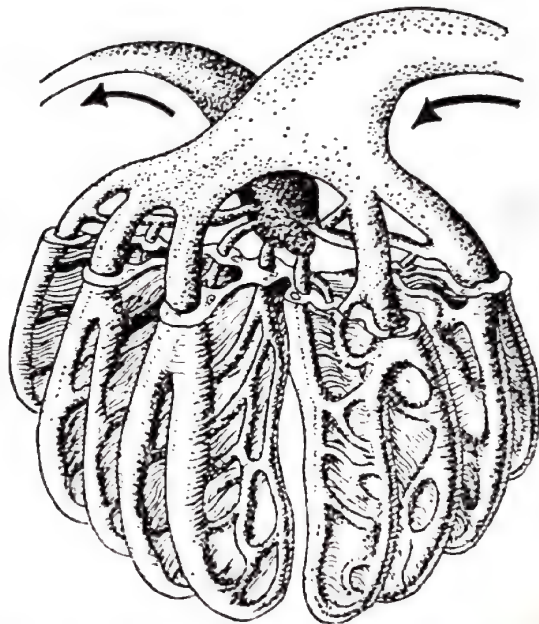


Fig. 2 — Reprezentarea schematică a glomerulului uman (după Guyton, 1976).

capilare glomerulare, la nivelul cărora fluxul sanguin este încetinit, turbulența redusă și suprafața mult crescută, constituie o structură adecvată pentru filtrarea relativ ușoară a unor constituenți plasmatici, în timp ce elementele figurate sanguine se scurg ca un curent axial direct și rapid spre arteriola eferentă (25). Lobulii glomerulari sînt constituiți, la rîndul lor, dintr-un ax central, reprezentat de spațiul intercapilar (mezangium) și din capilare, care se răsucesc în elice în jurul acestui ax (13).

Mezangium (stroma glomerulară) constituie de fapt o tijă, care începe în regiunea hilului glomerular (polul vascular) și se extinde prin ramificații în regiunea axială a lobulilor glomerulari, reprezentînd structura de suport și de susținere a capilarelor. Axul mezangial este constituit din celule și matrice. Celulele mezangiale, dotate cu o mare reactivitate și

capacitate de adaptare atât în condiții fiziologice cât și în cele patologice, sînt asemănătoare celulelor musculare netede. Pe suprafața membranei acestor celule s-au descris fibre fine dispuse perpendicular, iar în zona de contact cu peretele capilarelor, există niște expansiuni care prolabează constant în lumenul capilar și, uneori, prelungiri în spre lamina rară internă. Nucleul celulelor mezangiale are o densitate mai mare decît cel al celulelor endoteliale și al podocitelor, iar citoplasma bogată în organite conține granulații asemănătoare celor din celulele aparatului juxtaglomerular, considerate ca o continuare a celulelor miocitare din media arteriolelor aferente și eferente. Celulele mezangiale prezintă o mare varietate de formă și volum și îndeplinesc, probabil, în afară de rolul de suport, numeroase alte funcții, printre care: fagocitoza, sinteza matricei mezangiale și a membranei bazale, depozitarea și transportul unor substanțe cu structură chimică complexă, participarea la procesele de cicatrizare a leziunilor glomerulare etc. (4) (23).

Matricea mezangială, obișnuit destul de redusă în glomerulii normali, este formată din substanță fundamentală, fibrile de collagen, mucopolizaharide etc. și, probabil, că participă la reglarea debitului sanguin în capilarele glomerulare (12).

Peretele capilarelor glomerulare este alcătuit din endoteliu și membrană bazală, ambele avînd anumite proprietăți determinate de funcția lor. Celulele endoteliale — prima structură care separă sîngele de spațiul capsular — sînt insuficient delimitate, dînd uneori impresia unui strat discontinuu. Aceste celule, cu nucleu dens, alungit, uneori pliat, proeminînd în lumenul capilar și cu citoplasmă periferică subțire ($0,05 \mu$) fenestrată de pori — *lamina fenestrata* (12) (24), conține un număr redus de organite celulare (doi centrioli, mitocondrii, reticul endoplasmic neted și rugos și, ocazional, granule

de ribonucleoproteine libere), precum și numeroase vezicule de pinocitoză. Microscopia electronică a precizat că la intervale regulate celulele endoteliale devin foarte subțiri, sau chiar dispar, între ele apărînd fenestrații, cu diametrul apreciat diferit de diverși autori între $70-100 \text{ \AA}$ și $400-1\,000 \text{ \AA}$ (25) (26) (21) (14) (13), obturate, după unii autori, printr-o membrană (diafragm), cu structură de sită, constituită din trei inele fibroase concentrice solidarizate prin fibre radiare cu grosimea de 15 \AA , inelul mijlociu putîndu-se lărgi pentru a permite trecerea moleculelor care filtrează. Se acceptă în general că diafragma ar consta din componentele externe ale celor două unități membranare (invaginări ale plasmalemei) și reprezintă sediul fundamental al filtrării. Stratul intern al diafragmului, pliat la marginea fenestrației, este constituit dintr-un dublu strat proteic, căruia i se atașează un strat de mucoproteine sau mucopolizaharide. Această rețea este străbătută cu ușurință de moleculele mici, dar oprește moleculele mari proteice din plasmă. În condiții fiziologice porii ar avea dimensiuni inegale, $1-2$ din ei depășind dimensiunile celor mai mici molecule proteice din plasmă și explicînd prezența unor mici cantități de albumină în ultrafiltrat ($20-90 \text{ mg/100 ml}$, adică $0,2-0,3\%$ din concentrația plasmatică, respectiv, peste 25 g în 24 ore), precum și a unor mici cantități de hemoglobină (sub 5 mg/100 ml sau $0,5\%$ din concentrația plasmatică). Deși structura descrisă poate explica foarte bine procesul filtrării glomerulare, s-a stabilit că anumite molecule plasmatiche sînt transportate și activ prin citoplasma celulelor endoteliale, în vezicule de pinocitoză, care odată cu lichidul înglobează și aceste substanțe.

Existența reală a acestor fenestrații (pori) este pusă la îndoială de unii autori, care le consideră doar ca simple subțiri ale citoplasmei endoteliului

capilar — *lamina atenuata*. Dar s-a emis și părerea că porii celulelor endoteliale ar fi prea mari ca să poată opri transferul componentilor plasmatici, rolul lor fiind doar cel al unei membrane filtrate grosolane, care reglează accesul acestor constituenți la nivelul membranei bazale (19) (25).

Suprafața celulelor endoteliale aproape de regiunea mezangială prezintă niște prelungiri citoplasmatiche în spre lumenul capilar, multe falduri celulare (*cytofolds*), ale căror număr și dimensiuni cresc în anumite procese patologice glomerulare. Tumefierea endoteliului capilar în cursul unor afecțiuni renale (glomerulonefrite, eclampsie etc.), poate determina uneori chiar obstrucția totală a lumenului vascular.

Membrana bazală a capilarului glomerular pare să fie singura structură continuă a membranei filtrante, comportându-se ca o adevărată barieră selectivă în procesul filtrării glomerulare. Formată prin contopirea mem-

capilar în partea opusă lumenului, iar în porțiunea centrală a lobulului, prin invaginare, înconjoară o parte din spațiul intercapilar, sărind de la un capilar la altul, ceea ce face ca o porțiune a peretelui capilar să fie delimitată numai de matricea mezangială (*basement membrane-like*). Membrana bazală are o structură laminată, fiind constituită dintr-o zonă centrală osmiofilă, mai densă (*lamina densa*), avînd grosimea de aproximativ 500 Å, mărginită de o parte și alta de două zone osmiofobe, mai puțin dense, *lamina rara* internă groasă de 200—300 Å și *lamina rara* externă groasă de 500—600 Å. Lamina rară externă este net demarcată de fanta de filtrare, care conectează cele două piciorușe ale proceselor adiacente, în timp ce lamina rară internă este mai puțin clară, materialul amorf înconjurînd celulele mezangiale (1) (fig. 3).

Structura biochimică a membranei bazale este extrem de complexă, ea fiind considerată ca un gel hiperhidratat de mucoproteine și mucopolizaharide, în a cărei structură amorfă sînt incluse elemente fibrilare fine, cu diametrul de 20—40 Å (50—70 Å), formînd o rețea (sită) care împiedică trecerea moleculelor a căror moleculă depășește 110 Å (coloizii plasmatici), dar se lasă străbătută de apă și substanțele micromoleculare în soluție (15) (27). La nivelul celor două structuri mai clare fibrilele sînt mai rare și orientate perpendicular

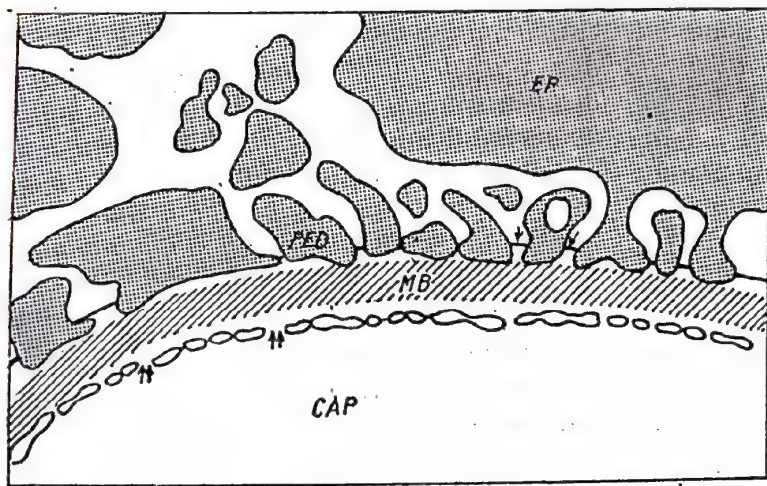


Fig. 3 — Schema peretelui capilarelor glomerulare văzute la microscopul electronic (x 38 000).

EP = celulă epitelială; PED = pedicele; MB = membrană între baza pedicelelor (după Hamburger și Grünfeld, 1973).

branei bazale a endoteliului capilar cu aceea a epiteliului visceral capsular, ea are o grosime, variabilă în funcție de specie și vîrstă, cuprinsă la om între 2 300—3 000 Å (la copil 1 500 Å și la bătrîni pînă la 3 000 Å) (4) (17). Membrana bazală acoperă endoteliul

pe membrana celulelor endoteliale și epiteliale, iar în lamina densă fibrilele în număr mare, țesute dens, nu au nici o orientare. Studii mai recente, utilizînd metode fizico-chimice și enzimatice, au precizat că principalii constituenți biochimici ai membranei

bazale sînt glicoproteinele și collagenul, care se află sub formă de tropocolagen, fără periodicitatea caracteristică, fiind constituit din trei lanțuri α_1 identice, conținînd de două ori mai multă hidroxilizină și cu 30% mai multă glicină decît collagenul din membranele bazale obișnuite (20) (27).

Factorii care participă la generarea, menținerea și degradarea membranei bazale sînt încă puțin cunoscuți. Cercetări recente par totuși să atribuie produșilor sintetizați de celulele podocitare și mezangiale rolul principal în procesul de reînnoire a membranei bazale. Reacțiile membranei bazale la variate agresiuni par a fi esențiale în patogenia unor nefropatii (sindromul nefrotic) (8).

Membrana bazală, separînd celulele endoteliale de cele ale epiteliului visceral al capsulei Bowman pe toată întinderea glomerulului, este considerată de cei mai mulți autori drept componenta principală a membranei filtrante. Cercetările efectuate au precizat că în timp ce moleculele mici (glucoza, ureea, electroliții etc.) trec cu ușurință prin „sita” moleculară a membranei bazale, moleculele mai mari (ferritina, proteinele plasmatice etc.) sînt reținute de *lamina densa*, producînd chiar lichefierea membranei la locul de contact, probabil ca urmare a presiunii pe care o exercită (4).

Capsula Bowman, care înconjoară ca o cupă glomerulul capilar, este formată din două foițe, una externă (parietală) și cealaltă internă (viscerală), între care se delimitează spațiul capsular unde se adună urina primară. Foița externă a capsulei, care la nivelul polului vascular se răsfrînge continuîndu-se cu foița internă, este formată dintr-o membrană bazală de natură mucopolizaharidică, avînd la exterior țesut fibros în contact direct cu țesutul interstițial și la interior un singur strat de celule epiteliale, de formă cubică sau turtită, lipsite de activități funcționale, care se continuă

apoi cu celulele epiteliale ale tubului contort proximal (16). Foița internă a membranei bazale, care vine în contact intim cu capilarele glomerulare, este alcătuită din celule epiteliale speciale numite podocite.

Celulele epiteliale ale capsulei Bowman (podocitele sau pericitele) formează deci stratul extern al membranei filtrante glomerulare, fiind în același timp și structura cea mai complexă a acesteia. Podocitele, variabile ca volum, dar fiind totuși cele mai mari dintre cele 4 tipuri de celule glomerulare, au nucleul mai mare comparativ cu cel al celulelor endoteliale, citoplasma mai densă, bazofilă și un mare număr de organite celulare, ceea ce dovedește o intensă activitate metabolică, în special în sinteza și regenerarea laminei dense (27).

Podocitele sînt așezate pe un singur strat și nu aderă strîns la lamina rară externă a membranei bazale, de care le separă spațiul subpodocitar. Aceste celule prezintă numeroase prelungiri citoplasmatică (de ordinul miilor), unele mai groase, denumite procese podocitare (trabecule, creste sau prelungiri primare), din care se desprind apoi în unghi drept alte prelungiri mai subțiri și mai ramificate, numite pedicele (processe pediculate sau prelungiri secundare), care se proiectează pe o distanță de 250—600 Å pînă la nivelul exteriorului membranei bazale, fixîndu-se de acesta, sau infundîndu-se pînă la nivelul laminei rare externe, cu care se conectează printr-o lamă citoplasmatică subțire a cărei existență este încă discutată la om (*filtration slit membrane*), sau ajungînd chiar mai departe pînă la ghemul de capilare (27).

Între celulele epiteliale înălțate pe pediculi și membrana bazală există spațiul subpodocitar de 3 000—5 000 Å înălțime și 240 Å lungime, care prin niște spații denumite fante epiteliale (*slit pore*), cu diametrul de 500—1 000 Å, realizează un sistem complex de

lacune și canale care puse cap la cap ar avea o lungime totală de 2 000—4 000 mile (24). Aceste spații ar împiedica filtrarea particulelor cu diametrul mai mare de 70 Å (proteinele plasmatice etc.), permițând trecerea liberă a lichidelor și a substanțelor plasmatice micromoleculare.

Cercetări recente au elucidat pe rîndul de șoarece și de șobolan structura lamei diafragmatice (*slit membrane*), care s-a dovedit a fi formată din punți transversale, cu diametrul de aproximativ 70 Å și lungime de 140 Å, separate regulat și alternant, dînd aspectul unui fermoar, prin spații care sînt conectate de membrana celulară a piciorușului adiacent prin intermediul unei structuri filamentoase centrale, lată de 110 Å (fig. 4). La nivelul acestor prelungiri există și

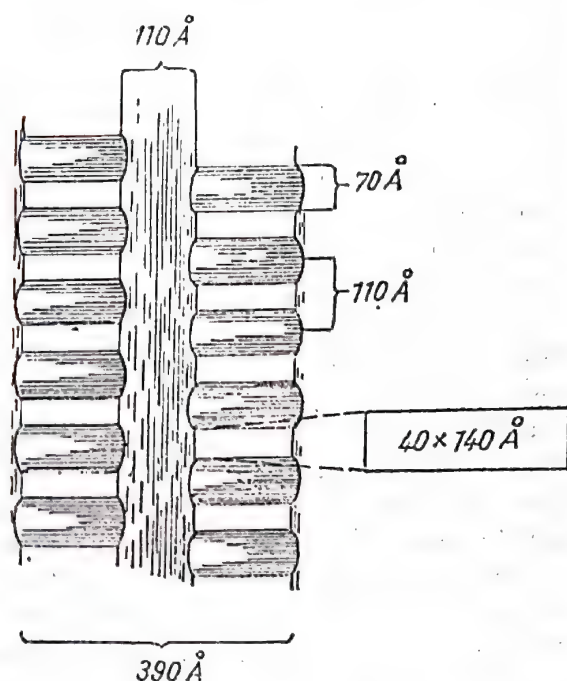


Fig. 4 — Schema lamei diafragmatice (*slit membrane*) incluzînd dimensiunile porilor (după Rodewald și Karnovsky, 1974).

cîteva organite celulare, precum și numeroase vezicule (cu diametrul de 400—600 Å), demonstrînd o activitate pinocitară (4).

Cercetările electromicroscopice au evidențiat în citoplasma podocitelor

prezența unui complex Golgi bine dezvoltat, a ribosomilor liberi, a reticulului endoplasmic neted și rugos, precum și a lisosomilor și microtubilor. Se pare chiar că aceste celule ar absorbi și metaboliza moleculele care au străbătut lamina densa și că podocitele ar interveni în reglarea filtrării, acționînd ca „monitori” pe membrana bazală (9). În sfîrșit, s-a constatat că sub *filtration slit membrane* se află un strat extern de mucopolizaharide, gros de 120 Å, care depășește și reacoperă, după unii autori, pedicelele, umplînd interstițiile dintre aceste prelungiri a căror încărcătură negativă constituie o ultimă barieră ce se opune trecerii macromoleculelor plasmatice încărcate electropozitiv (6).

Studiile electronomicroscopice au furnizat unele argumente în favoarea existenței unor pori în structura membranei filtrante, dar o serie de cercetări recente nu au putut confirma existența unor căi preformate, a unor pori cilindrici cu dimensiuni fixe, ci pledează mai degrabă pentru un sistem de canale hidrice efemere, sau pentru proprietățile de gel hidratat ale membranei bazale, în care componentele proteice și lipidice legate lax (7) facilitează trecerea liberă a moleculelor mici și se opune transferului moleculelor de dimensiuni mari.

Sistemul tubular — cel de al doilea element constitutiv al nefronului — are o lungime variabilă între 20—44 mm, în funcție de tipul de nefron (cortical sau juxtamedular). Lungimea totală a tubilor puși cap la cap ar fi de aproximativ 80 km, iar suprafața lor totală de aproximativ 6 m² (8). Se descriu mai multe segmente tubulare cu structură și funcții diferite (fig. 5).

Tubul proximal, situat în cortex, obișnuit în strînsă vecinătate cu glomerulul, lung de 12—24 mm și cu diametrul de 50—65 μ (24) (27) (totalitatea tubilor proximali din ambii rinichi realizînd o lungime de aproximativ

40 km și o suprafață activă de 2 m²), este alcătuit dintr-o primă porțiune conturnată (*pars convoluta*), urmată de o porțiune dreaptă (*pars recta*), care constituie prima parte a ansei Henle. Membrana bazală a tubului proximal, continuare a celei glomerulare, este formată dintr-un strat dens, cu structură biochimică asemănătoare celei glomerulare, cu aspect omogen și cu filamente, separată de plasmalema bazală printr-o zonă cu densitate intermediară (12). Permeabilă pentru apă și micromolecule, membrana bazală constituie nu numai o structură de suport, dar și material pentru regenerarea epiteliului tubular lezat (24). Pe această membrană bazală sînt situate într-un singur rînd nefrocitele, care în porțiunea contortă sînt celule înalte, cu nucleu mare, ovalar, situat central cu 1–2 nucleoli, și cu citoplasmă bogată în organite (numeroase mitocondrii, complex Golgi bine dezvoltat, reticul endoplasmic, microtubi, ribosomi, lizosomi etc.), dispuse paralel cu axul mare al celulei de la bază și pînă la apex, dînd citoplasmei aspectul striat descris de microscopia optică, au o formă rotundă sau extrem de contorsionată, diametrul de 0,2–0,5 μ și lungimea pînă la 10 μ . Între cele două membrane mitocondriale, dintre care cea internă formează creste orientate perpendicular pe axul mare al celulei, se află un spațiu care conține matricea și granule electronodense, configurație legată de existența unor componenți implicați în transportul de electroni și în procesele de fosforilare oxidativă. Uneori mitocondriile sînt

situate în niște mici compartimente, delimitate de invaginări ale membranei bazale, numite canale bazale (12) (24), astfel realizîndu-se o creștere masivă a suprafeței celulare, dispozitiv structural important pentru funcția

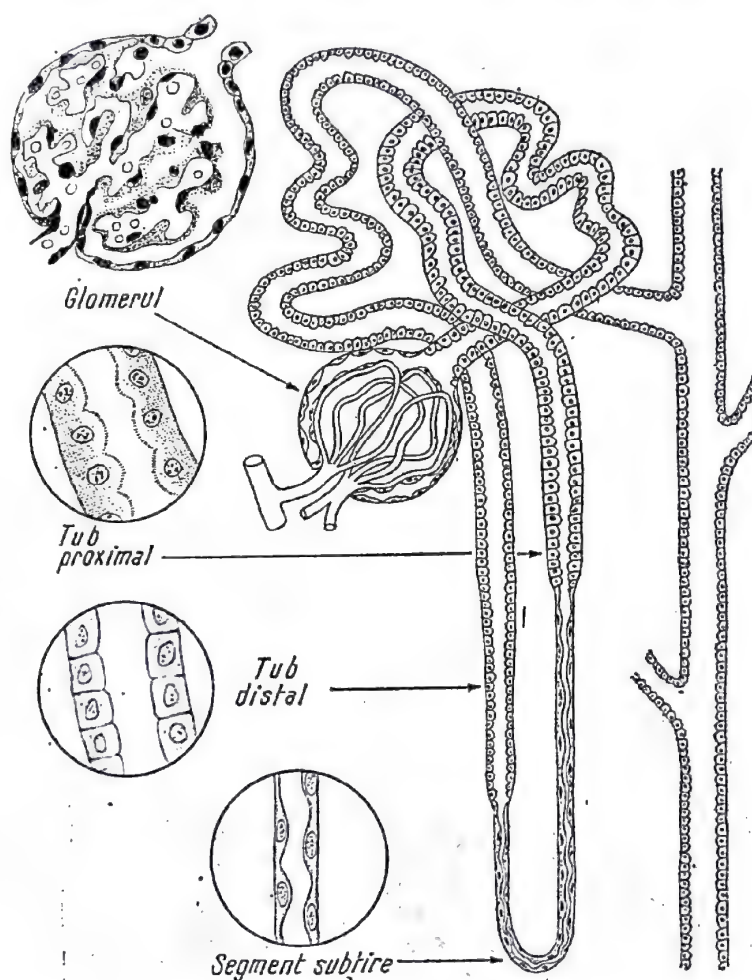


Fig. 5 — Structura morfologică a segmentelor nefronului (după Smith, 1935).

acestui segment tubular implicat, între altele, în transportul apei din lumenul tubular în capilarele peritubulare. Cercetările electronomicroscopice au precizat că între aceste membrane (invaginări) intracitoplasmatică rămîn niște spații foarte fine (0,015–0,030 μ), alcătuiind sistemul cisternal paramembranar, reprezentînd de fapt prelungiri ale substanței fundamentale și chiar ale mediului interstițial. Aceste spații, înguste în repaus, par a se

destinde cu apă, realizând aspectul unor vezicule intracitoplasmice, deși în realitate sînt extracelulare. Se presupune că presiunea crescută rezultată prin umplerea acestor spații ar împinge lichidul prin membrana bazală în interstițiu și apoi în capilarele peritubulare învecinate (24).

În citoplasma nefrocitelor din segmentul contort al tubului proximal a fost evidențiată prezența a numeroase vezicule de pinocitoză, altele reprezentînd procesele de heterofagie, autofagie și exocitoză (fig. 6), precum și a numeroși microtubi și a unei bogate și variate activități enzimatice, suportul diferitelor activități celulare. Elementul morfologic cel mai caracteristic al acestor celule epiteliale este însă prezența în regiunea apicală a

seris de mult prin microscopia optică (fig. 7). Acest dispozitiv structural mărește considerabil suprafața celulară (de 20—40 ori), ajungîndu-se pentru totalul nefronilor la creșteri de la 2 m² la 5 m² (24) (27). Microviliile sînt egali între ei, lungimea lor fiind variabilă în funcție de specie, vîrsta nefronului și anumite afecțiuni renale. Microviliile, PAS-pozitivi, sînt constituiți din molecule mucopolizaharidice așezate în axul lung al filamentului de citoplasmă și din numeroase molecule de lipoizi aranjate între moleculele de proteine, perpendicular pe acestea. S-a sugerat că microviliile ar fi dotați cu proprietăți contractile, din cauza similitudinii structurii lor cu aceea a filamentelor actinice (27). La nivelul „marginii în perie” a nefrocitelor se găsesc numeroase enzime, printre care: ATP-aza-Mg²⁺ și Na⁺-K⁺-dependentă, aminopeptidaza, 5-nucleotidaza, fosfataza alcalină, maltaza, trehalaza etc. (24) (27), cu rol deosebit în procesele de reabsorbție activă, în acest segment al nefronului realizîndu-se reabsorbția a aproximativ 85% din filtratul glomerular.

Porțiunile laterale ale membranei nefrocitelor din segmentul contort contractă o serie de joncțiuni complexe cu celule vecine (desmosomi, interdigitații și nexosomi), constituind și niște căi de scurt-circuitare cu rezistență joasă, care coexistă cu căile cu rezistență crescută din porțiunile apicale și bazale ale

membranelor, căi ce dețin un rol important în reglarea netă a reabsorbției apei și a substanțelor în soluție, prin dezvoltarea unui gradient de presiune hidrostatică (27) (28).

Nefrocitele din segmentul drept al tubului proximal sînt celule epiteliale

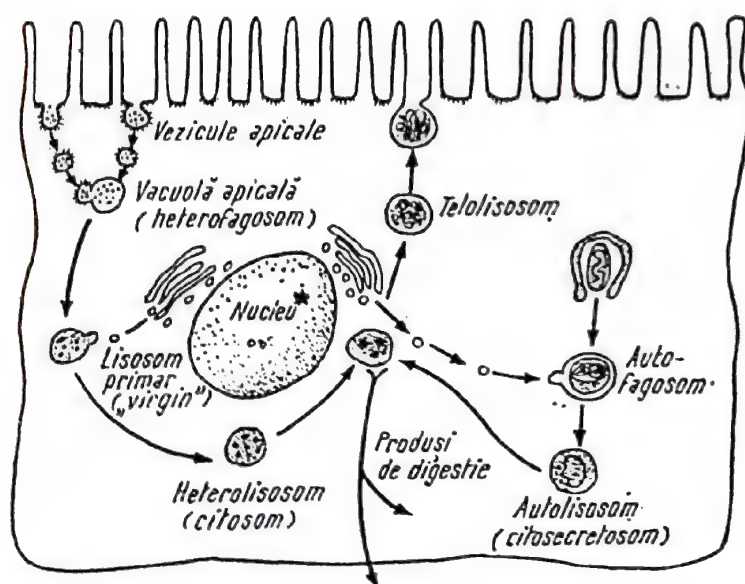


Fig. 6 — Schemă ilustrînd procesele celulare de heterofagie, autofagie și exocitoză (după Brenner și Rector, 1976).

membranei a numeroși microvili (la șoarece 6 500 pe celulă), acolați unul de altul dar nu lipiți, cu lungime de aproximativ 1 μ, lățime de 500 Å, diametrul de 60 Å și suprafață de 215 μ², realizînd aspectul de „marginie în perie” al membranei luminale, de-

cuboide, avînd o „margine în perie” mai slab dezvoltată, cu microvili mai scurți, invaginații bazale ale membranei mai puțin numeroase, conțin mari cantități de lipofuscină și mitocondrii mai puține, aspect morfologic care

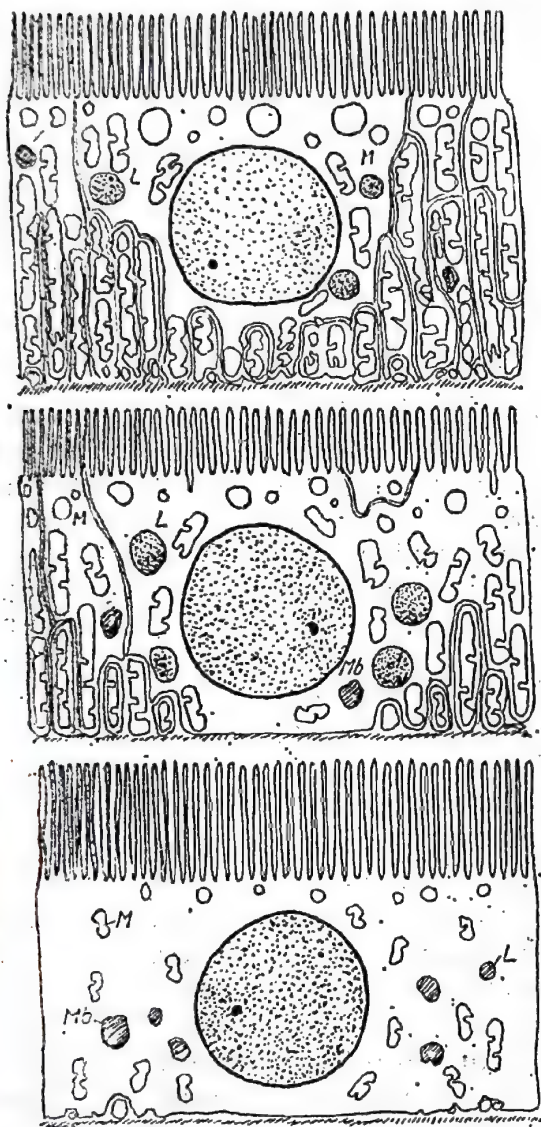


Fig. 7 — Reprezentare schematică a caracteristicilor morfologice ale celor 3 segmente ale tubului proximal.

Mb = microcorpusculi M = mitocondrie; L = lisosom (după Brenner și Rector, 1976).

indică o activitate celulară mai redusă (24) (27).

Ansa Henle, prezentă numai în rinichiile animalelor care au capacitatea de a concentra urina, are dimensiuni diferite după apartenența sa la nefronii corticali sau la cei juxtamedulari, în

primul caz fiind scurtă sau chiar absentă, iar în al doilea fiind lungă și coborînd în medulară, uneori pînă la vârful papilei (24) (12), între aceste extreme existînd toate tipurile intermediare.

Segmentul subțire al ansei, lung de 0—14 mm și avînd diametrul extern de 14—22 μ (24), este constituit obișnuit din două brațe unite printr-o ansă, porțiunea descendentă avînd calibrul mai redus și lumenul îngust, iar porțiunea ascendentă avînd calibrul mai mare și lumenul mai larg. Epiteliul acestui segment al nefronului are un aspect asemănător celui din *pars recta* a tubului proximal pe care îl continuă, fiind format din celule turtite, fără „margine în perie”, cu nucleu voluminos, bogat în cromatină și citoplasmă cu puține organite, indicînd o activitate metabolică redusă. Membrana acestor celule prezintă numeroase interdigitații care se unesc cu cele ale celulelor vecine, realizînd în ansamblu un aspect de meduză. Pe secțiuni longitudinale se observă că proeminența de pe o latură a unei celule este situată în dreptul excavației dintre două celule situate pe latura opusă lumenului, prin acest aranjament structural obținîndu-se un aspect în zig-zag, care încetinește viteza de scurgere a lichidului prin tub și favorizează procesele de reabsorbție.

Segmentul gros al ansei Henle, lung de 6—18 mm (24) are un traect ascendent ajungînd pînă la glomerulul său și trecînd în imediata vecinătate a arteriolei aferente, care în această zonă conține celulele juxtaglomerulare. La acest nivel sînt modificate și celulele epitelului tubular constituind *macula densa* (a se vedea „Aparatul juxtaglomerular”). Structura segmentului gros al ansei Henle este similară celei a părții drepte a tubului distal, constînd din celule epiteliale, cu „margine în perie” rudimentară și cu spații intercelulare foarte mici, acest segment al tubului fiind sediul în special

al transportului activ al Na^+ împotriva unor gradiente electrice și de concentrație. Celulele epiteliale sînt cilindrice, sărace în microvili și organite celulare, aspect structural care se corelează foarte bine cu diminuarea procesului de reabsorbție a apei și cu impermeabilitatea pentru uree. Din loc în loc celulele epiteliale prezintă niște îngroșări ale membranei bazale, denumite bare terminale, care au rolul de a asigura solidarizarea intercelulară, dar probabil și de a stinjeni și mai mult reabsorbția apei.

Tubul distal, ceva mai scurt decît cel proximal, lung de 4,5—6,2 mm și cu diametrul exterior de 20—50 μ (24) (27), este constituit de asemenea din două porțiuni diferite morfologic și funcțional: *pars recta* care continuă ansa Henle și *pars convoluta*. *Pars recta* este constituită din celule epiteliale cuboide, fără „margine în perie”, cu citoplasma bazală striată datorită acumulării de mitocondrii, în special la nivelul invaginațiilor membranei bazale.

Pars convoluta, situată în cortexul renal, are o structură mai puțin complexă, cu excepția zonei denumită *macula densa*, fiind constituită din celule epiteliale înalte, cu membrana bazală prezentînd multiple invaginări, în faldurile cărora se găsesc numeroase mitocondrii alungite, explicînd aspectul striat al citoplasmei bazale.

Membrana bazală a tubului distal este mai groasă comparativ cu aceea a tubului proximal (24) (12).

Tubii distali, după unul sau mai multe pasaje intermediare, se unesc într-un tub comun, o piesă de conexiune scurtă, cu epiteliul granulat, de culoare mai închisă, probabil de origine tubulară distală, printre care se găsesc celule ductale cu citoplasmă mai clară. Această piesă de conexiune se continuă cu *tubul colector*, care coboară din cortex în medulara renală și care, deși din punct de vedere embriologic diferă pe nefron, din punct de vedere func-

țional prezintă multe similitudini cu tubul distal.

Tubii colectori, avînd o lungime de 20—22 mm și diametrul exterior de 100—200 μ (24) (27), considerați înaintea doar ca simple canale de conducere, s-a dovedit a participa la procesul de concentrare a urinei, la reglarea acidifierii urinei, la secreția de K^+ și economisirea Na^+ (în stările de depleție sodată), ceea ce justifică includerea lor ca parte componentă a nefronului, într-o definiție funcțională a acestuia (24).

Tubii colectori au un singur rînd de celule epiteliale cuboide, fără „margine în perie”, datorită numărului redus de microvili, cu nuclei rotunzi, uniform situați în interiorul celulei, citoplasma săracă în organite în porțiunea proximală a ductului, explicînd aspectul mai clar, dar cu citoplasmă mai întunecată și bogată în mitocondrii și acizi ribonucleici în porțiunea distală, care ar reprezenta probabil elementul funcțional corelat cu procesele de schimburi ionice și amoniogeneză. Nu se poate exclude posibilitatea că cele două tipuri de celule ar reprezenta de fapt două stări funcționale ale aceluiași tip celular.

Structura morfologică a canalelor colectoare le permite să reziste unor mari variații ale pH urinar. Porțiunile corticale ale canalelor colectoare sînt aproape total impermeabile pentru uree, în timp ce porțiunile medulare sînt mult mai permeabile, permițînd transferul ureei din lumenul canalului în spațiul interstițial, proces de importanță deosebită pentru concentrarea urinei. Permeabilitatea pentru apă a ambelor porțiuni ale canalului colector este controlată esențial de către hormonul antidiuretic retrohipofizar (ADH).

Tesutul conjunctiv interstițial, care se află între nefroni, vasele și nervii intrarenali și stabilește numeroase relații internefronice și vasculo-nefronice (12), este mai bogat reprezentat în

jurul ansei Henle și al tubilor colectori. Acest țesut este format din celule conjunctive fuziforme, orientate cu axul longitudinal perpendicular pe axul longitudinal al tubilor și vaselor. Citoplasma acestor celule este bogată în organite și prezintă numeroase prelungiri, care stabilesc relații atât cu tubii cît și cu vasele. Spațiile intercelulare sînt ocupate de substanța fundamentală, conținînd numeroase fibre conjunctive și celule interstițiale de tip I, II și III după caracteristicile lor morfologice, celule care conțin, printre altele, și precursori ai prostaglandinelor, în special celulele interstițiale medulare fiind implicate în sinteza renală a acestor importanți mediatorii. Celulele interstițiale probabil că mai dețin și alte roluri printre care: fagocitoza, formarea matricei interstițiale, „ținta” pentru ADH, capacitatea contractilă etc. (27).

Aparatul juxtaglomerular este o structură complexă neuromioepitelială, situată la nivelul hilului glomerular, între arteriola aferentă și cea eferentă, glomerul și partea din hilul distal care vine în contact cu acesta și este constituită din 3 componente (17) (12) (18) (22): celulele granulare mioepiteliale, *macula densa* și *lacis* (fig. 8).

Celulele granulare mioepiteliale reprezintă o diferențiere epitelioidă a celulelor din tunica medie a arteriolelor aferente, la 30–50 μ proximal de glomerul țesutul elastic din peretele arteriolar diminuînd progresiv și celulele musculare devenind mai rotunde. Așezate pe o membrană bazală identică cu aceea a celulelor musculare netede, aceste celule epiteliale, care au înlocuit celulele musculare netede, au un nucleu mare, citoplasmă bogată în mitocondrii, reticul endoplasmic abundent, aparat Golgi bine reprezentat, ribosomi și

granule cu structură omogenă și densitate moderată, osmiofile, considerate ca un produs de secreție. Mult mai rar în citoplasmă se găsesc miofibrile, argument puternic pentru originea comună a acestor celule cu celulele musculare netede din media arteriolară. Nefronii corticali au un aparat juxtaglomerular mai bine dezvoltat și în celulele epiteliale un număr mai mare de granule decît glomerulii juxtamedulari.

Fixarea electiv pe aceste celule a anticorpilor antirenină dovedește că granulele din aceste celule mioepiteliale conțin renină, enzimă care activează angiotensinogenul generînd angiotensină, cel mai puternic agent vasoconstrictor natural. Semnificația densității granulelor celulare este încă în discuție, unii autori considerînd hiper-

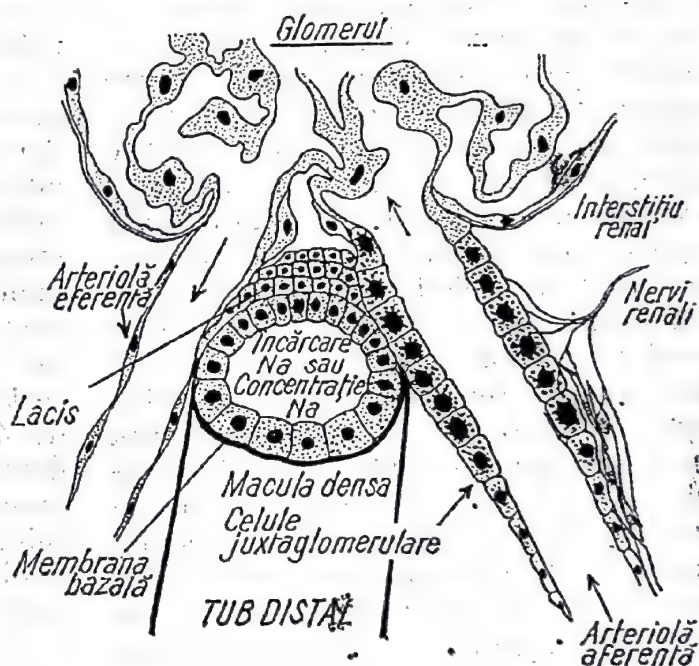


Fig. 8 — Reprezentarea schematică a aparatului juxtaglomerular (după Davis și Freeman, 1976).

granularea ca indice al reducerii activității secretorii a aparatului juxtaglomerular, iar alții ca o dovadă a creșterii secreției de renină. S-a emis însă și ipoteza că renina ar fi de fapt produsă în celulele maculei dense,

fiind apoi transportată în celulele din pereții arteriolari după activarea unui transportor, consecutiv creșterii concentrației Na^+ în celulele care sintetizează enzima.

Macula densa constă dintr-un grup de celule epiteliale mai înalte, cu o dispoziție specială în palisadă, prezente pe circumferința tubului contort distal în apropierea hilului glomerular, atingând celulele juxtaglomerulare și arteriola aferentă. Celulele maculei dense diferă de cele tubulare fiind mai înalte ca acestea și având nucleul mai mare. Studiile electronomicroscopice au evidențiat existența unor pliuri, care la nivelul polului bazal al membranei celulare au aspectul de falduri și la polul apical de microvilozități, iar în citoplasma clară a acestor celule prezența unor mitocondrii rare și subțiri, răspândite neregulat, și în porțiunea bazală a celulei un aparat Golgi. Celulele sunt așezate pe o membrană bazală foarte subțire, condițiile morfologice favorizând comunicarea facilă cu celulele mioepiteliale, deoarece polul bazal al celulelor maculei dense vine în contact cu arteriolele glomerulare. S-au propus mai multe modele tridimensionale pentru modul cum se realizează contactul morfofuncțional dintre macula densa, arteriola aferentă și cea eferentă: tipul I, caracterizat prin prezența unor prelungiri citoplasmice ale celulelor maculei care formează o rețea la baza tubului distal și a componentei vasculare și, ca urmare a ancorării la mezangium și arteriola eferentă, s-ar realiza un contact permanent cu tubul distal și tipul II, constituit dintr-o simplă apropiere între membranele bazale ale tubului distal (departe de hilul glomerular) și cele ale arteriolei aferente, contactul fiind reversibil. În ambele tipuri de contact spațiul foarte îngust dintre membrane ($1\,500 \pm 500 \text{ \AA}$) facilitează transportul substanțelor active.

Lacis (Polkissen — pernțe polare — sau celulele Goormaghtigh) este o formație constituită dintr-o masă de substanță fundamentală în care se găsesc niște celule mici, agranulare, în strinsă corelație spațială cu celulele mezangiale, cu arteriolele glomerulare și cu macula densa. Celulele lacisului prezintă o mare asemănare morfologică cu celulele mezangiale, care se prelungesc în interstițiul glomerular, având citoplasmă agranulară și nucleul cu un nucleol bine dezvoltat. Spațiile dintre celulele lacisului sunt mai largi și mai profunde, permițând astfel un contact direct cu urina tubulară. Semnificația funcțională a acestei formațiuni rămâne încă necunoscută (fagocitoză? pinocitoză?)

Aparatul juxtaglomerular are o bogată inervație vegetativă predominant simpatică. Nervii vegetativi pătrund prin hilul renal și, însoțind arterele, se termină în pereții arteriolelor aferente și eferente, în contact cu membrana bazală a celulelor maculei dense (unde s-au identificat atât fibre adrenergice cât și colinergice) și ale lacisului (5) (18). Studiile electronomicroscopice au precizat că aceste fibre amielinice, ajungând în apropierea celulelor aparatului juxtaglomerular, iau un aspect vezicular, fiind identificate cert vezicule adrenergice cu diametrul de 450 \AA și cu o zonă centrală mai densă. Între membrana complexului axon-celulă Schwann și membrana celulei aparatului juxtaglomerular se realizează o joncțiune specială, mai puțin precis delimitată, analogă plăcii neuromusculare (4).

Funcțiile aparatului juxtaglomerular sunt cunoscute numai parțial. Prin faptul că reprezintă principala sursă de renină, aparatul juxtaglomerular deține un rol fundamental atât în reglarea irigației intrarenale, putând monitoriza circulația în arteriolele aferente și eferente, cât și în menținerea homeostaziei circulatorii și a echili-

brului hidro-electrolitic (a se vedea „Reglarea activității nefronului”).

În afara secreției de renină, celulele aparatului juxtaglomerular mai sintetizează $1,25-(OH)_2D_3$, forma cea mai activă a vitaminei D_3 , prostaglandine, eritrogenina — care activează eritropoietinogenul generind eritropoietină, Kallikreină etc.

Circulația sanguină renală este extrem de bogată, rinichiul fiind unul dintre cele mai bine irigate organe.

Circulația arterială (fig. 9) a rinichiului este asigurată de artera renală, ramură scurtă și groasă a aortei abdominale, care în regiunea basinetală se împarte în arterele interlobare adevărate, ce merg printre lobii renali până la nivelul joncțiunii cortico-medulare unde dau naștere arterelor arcuate. Acestea merg sub cortex, paralel cu suprafața capsulară și se continuă, fără a realiza anastomoze, cu ramuri provenite din arterele interlobare adiacente, cu arterele interlobulare, care străbat cortexul. Rinichiul uman este compus din mai mulți lobi avînd o irigație separată, cu toate că la periferia lobilor adiacenți există unele interdigitații vasculare. Parte din arterele interlobulare au un traect centrifug, ajungînd pînă sub capsula renală unde fac anastomoză cu vasele capsulare, cea mai mare parte a arterelor interlobulare dau naștere arteriolelor aferente glomerulare. La început arteriolele aferente se desprind sub un unghi ascuțit îndreptîndu-se înapoi spre medulara renală, apoi în unghi drept și, în sfîrșit, din nou sub un unghi ascuțit, dar dirijîndu-se spre suprafața renală, aranjament structural care ser-

vește probabil pentru a regla adecvat presiunea și fluxul sanguin în glomeruli. La nivelul corpusculului renal arteriola aferentă se capilarizează, formînd glomerulul (*floculus*) și apoi capilarele se reunesc constituind arteriola eferentă, obișnuit cu un diametru inferior celui al arteriolei aferente. Arteriolele eferente ale glomerulat corticali, fine și scurte, se capilarizează din nou în jurul tubilor nefronului respectiv, iar arteriolele eferente ale glomerulilor juxtamedulari, mai ales ale glomerulilor situați în zona mijlocie a rinichiului, după ce au furnizat cîteva ramuri fine plexului capilar adiacent, se împart în numeroase

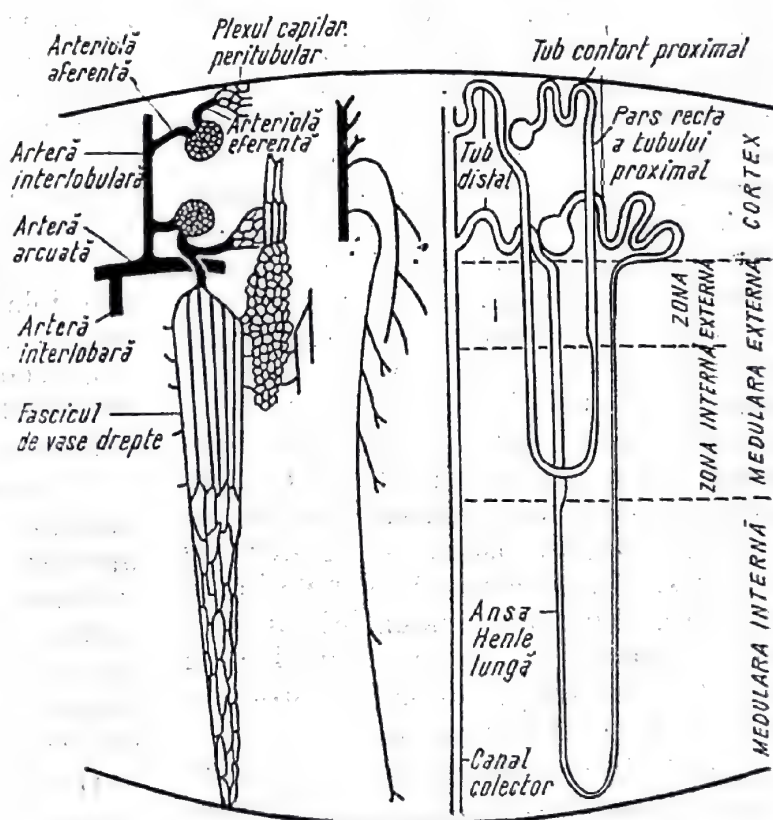


Fig. 9 — Schema organizării arterelor (stînga), venelor (centru) și nefronilor (dreapta) (după Hamburger și Grünfeld, 1973).

vase care coboară rectiliniu, „în ploaie” în medulară — *arteriolae rectae spuriae*. Unii glomeruli juxtamedulari au două arteriole eferente, una care merge în apropierea plexului capilar și cealaltă

abușindu-se direct în vasele drepte; de asemenea, cel puțin la animalele de laborator, s-a constatat că uneori capilarele provenite dintr-o arteriolă eferentă a glomerulilor juxtamedulari pot deservi mai mulți nefroni, fapt important pentru înțelegerea însemnătății echilibrului glomerulo-tubular (14).

Vasele drepte descendente merg în mănunchi în medulară, numărul lor diminuând progresiv și în final un singur vas deservind plexul capilar medular, iar vasele drepte ascendente care iau naștere din plexul medular capilar și sînt ceva mai numeroase decît vasele drepte descendente, formează un sistem de schimb contracurent cu vasele drepte descendente alăturate, precum și cu ramurile ascendente și descendente ale ansei Henle. Fluxul sanguin lent prin vasele drepte este un factor funcțional care favorizează procesele de concentrare a urinei.

Circulația venoasă este asemănătoare celei arteriale. Venele intralobulare primesc sîngele direct din plexurile capilare peritubulare, iar sîngele din medulara renală este drenat de vene scurte cu pereți subțiri care merg paralel cu arterele arcuate și colectează sînge din mănunchiul de vase drepte ascendente. Vasele drepte ascendente pot de asemenea să intre în cortex și să se termine în venele interlobulare. Nu s-au evidențiat anastomoze venoase mari intrarenal, dar s-a dovedit existența unor anastomoze mici între venele arcuate.

Circulația renală are deci mai multe caracteristici care favorizează desfășurarea diverselor procese implicate în formarea urinei. În primul rînd faptul că circulația arterială prezintă o dublă capilarizare în serie, prima reprezentată de capilarele glomerulare, la nivelul cărora presiunea sanguină ridicată favorizează filtrarea și cea de a doua postglomerulară, constituită de plexul peritubular capilar, în care presiunea hidrostatică scăzută, la un

nivel apropiat de al presiunii venoase, este inferioară celei coloidosmotice și, ca urmare, este favorizată reabsorbția. Cu toate că există și o cale directă de acces a sîngelui în capilarele peritubulare, această cale este nesemnificativă în rinichii normali, numai la vîrstnici și la bolnavii cu nefropatii cronice fiind prezente numeroase anastomoze între arteriolele pregglomerulare și capilarele peritubulare, multe din aceste conexiuni rezultînd prin persistența unei singure bucle capilare a unui glomerul degenerat și care a suferit transformări structurale devenind asemănătoare arteriolei (24).

Circulația arterială a nefronului este considerată clasic a fi de tip terminal și numai la nivelul venelor admițîndu-se existența unor anastomoze; de asemenea se consideră că arteriola eferentă glomerulară deservește strict plexul peritubular al nefronului său. Mai recent s-a evidențiat însă și la om prezența unor șunturi între arteriola aferentă și plexul peritubular, între arteriola eferentă și sistemul venos, precum și anastomoze arterio-arteriale, veno-venoase, iar arteriola eferentă deservește și plexurile peritubulare ale nefronilor vecini.

În medulara renală mai există și arteriole provenite direct din arterele arcuate sau din ramuri ale arterei interlobulare care nu au trecut prin glomeruli — *arteriolae rectae verae* — și care după un traect descendent, drept, variabil, se reîntorc în rețeaua cortico-medulară.

De asemenea, se remarcă identitatea circulației funcționale și nutritive de la nivelul nefronului, precum și faptul că există o lipsă de paralelism între heterogenitatea anatomică a nefronilor și complexitatea arhitecturii vasculare corticale. În sfîrșit, o caracteristică foarte importantă constă în faptul că circulația intrarenală poate fi autoreglată, în anumite limite, prin modulări independente ale tonusului

celor două arteriole ale glomerulilor. Reglarea separată a irigației corticale și medulare, prin deschiderea unor șunturi intraparenchimatoase care permit un flux sanguin rapid printr-un sistem cu presiune scăzută (de exemplu în zona juxtamedulară), poate duce la diminuarea irigației unor zone întinse renale, cu consecințe foarte grave pentru funcționalitatea și chiar pentru viabilitatea acestor zone, deoarece la nivel renal irigația funcțională este în același timp și nutritivă.

Circulația limfatică renală, încă insuficient studiată, se realizează prin două rețele interconectate, una care drenează limfa în spre ganglionii hilului renal dar și spre organele vecine și cealaltă intraparenchimatoasă, care începe cu vasele capilare închise din interstițiul renal și continuă cu vase al căror calibru crește progresiv și, anastomozându-se în jurul vaselor sanguine, se termină în ganglionii hilului, de unde limfa renală prin canalul toracic ajunge în circulația venoasă (10). Cercetări recente au precizat existența constantă a limfaticelor la nivelul capsulei Bowman, constatare a cărei semnificație funcțională nu este încă lămurită și de asemenea au certificat lipsa limfaticelor din zona medulară a rinichiului semnalată încă mai demult (2).

Mecanismul formării limfei renale este încă în discuție, cercetările mai vechi ducând la concluzia că limfa renală ar fi formată ca un filtrat din capilarele peritubulare și că deci ar deriva din lichidul interstițial care înconjoară tubii (3). Această ipoteză este însă negată de faptul că tubii renali sînt structuri de reabsorbție și nu de filtrare, capilarele limfatice sînt mai intim asociate cu arterele și venele interlobulare decît cu tubii și capilarele peritubulare și, în sfîrșit, de absența diminuării concentrației proteinelor în cazul creșterii fluxului limfatic ca urmare a creșterii presiunii venoase. De aceea limfa renală apare

mai probabil a fi un filtrat din venele mari cu perete subțire din cortexul renal, la nivelul cărora presiunea hidrostatică este aproape egală cu aceea coloidosmotică a plasmei. Constatarea că în cazul expansiunii lichidelor extracelulare diminuează concentrația proteinelor din limfa renală, a reprezentat baza ipotezei conform căreia limfa renală ar fi constituită în primul rînd de un reabsorbat tubular cu proteine adăugat prin difuziune într-o porțiune a rețelei capilare peritubulare permeabilă pentru molecule mari. Experiențele în care s-a dovedit că presiunea limfei renale revine, după obstrucție totală a arterei renale, la valori preischemice prin restabilirea presiunii în venele renale mici, par a întări ipoteza filtrării venoase, dar nu se poate afirma că asemenea procese ar avea loc și în condițiile unei perfuzii renale normale.

Conținutul electrolitic și proteic al limfei renale, diferit atît de cel al plasmei cît și de cel al limfei din canalul toracic, permite ipoteza că limfa renală ar proveni nu numai din lichidul interstițial renal, dar și din reabsorbatul tubular, avînd și anumite modificări ca urmare a intervenției sistemului contracurent. Limfa conține o cantitate de proteine reprezentînd 1—3—1/2 din valoarea proteinemiei, drenajul proteinelor din spațiile interstițiale renale favorizînd procesele de reabsorbție în vasele drepte, datorită gradientului presional oncotic astfel creat (3).

Inervația renală comparativ cu dimensiunile organismului este foarte bogată, rinichiul fiind organul abdominal cel mai bine inervat (fig. 10). Prin tehnici histochimice s-a demonstrat că rinichiul posedă atît inervație simpatică cît și parasimpatică. Inervația simpatică provine la om din segmentele medulare D₁₂—L₂, fibrele adrenergice însoțind arterele interlobare, arcuate și interlobulare și arteriolele aferente și distribuindu-se fi-

breilor musculare netede ale acestor structuri.

Cercetări recente, utilizând metode histochemice și electronomicroscopice, au demonstrat la maimuțe și șobolani o bogată inervație adrenergică corti-

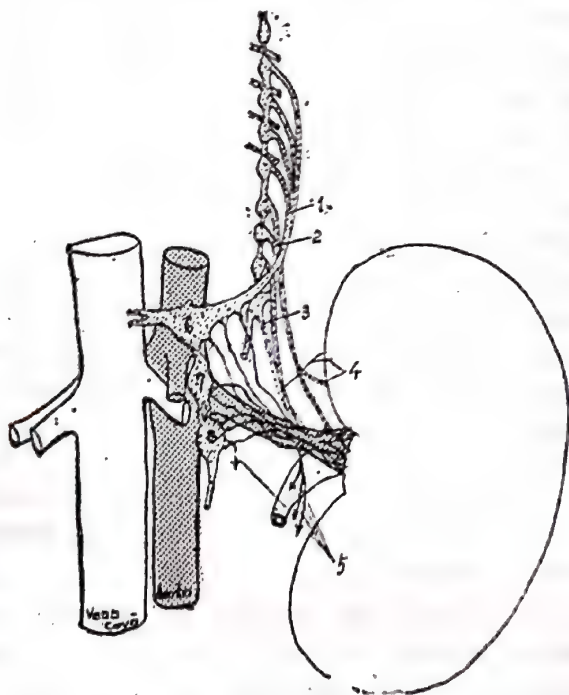


Fig. 10 — Schema inervației rinichiului.

1 Nervul splanhnic mare. 2 Nervul splanhnic mic. 3. Nervul splanhnic accesoriu. 4. Ramuri simplice. 5. Ramuri din plexul renal. 6. Plexul celiac. 7. Plexul mezenteric. 8. Plexul renal.

cală. Mănunchiurile de fibre nervoase sînt asociate vaselor sanguine din cortexul renal, fiind prezente în mod caracteristic în spațiile dintre arteriolele aferente și eferente și tubii care le înconjoară, ramurile nervoase tubulare desprinzîndu-se din nervii perivasculari și fiind mai subțiri decît mănunchiurile de nervi arteriolari. Cu ajutorul microscopiei electronice s-a demonstrat că fibrele nervoase stabilesc contact cu mușchiul neted al peretelui arteriolar, sau cu celulele granulare juxtaglomerulare și mai puțin frecvent cu celulele tubulare. Așa-numitele „terminații nervoase” sînt în realitate varicozități ce conțin mitocondrii și o combinație de diverse tipuri de vezicule, fiind separate de

celulele arteriolare sau tubulare printr-un spațiu de 1 000—2 000 Å umplut cu un material asemănător celui al membranei bazale. Acest tip de joncțiune între axon și celulele arteriolare sau tubulare este analog cu placa neuromusculară, la acest nivel avînd loc eliberarea neurotransmițătorului. S-a constatat că un singur axon poate stabili contact cu celule granulare și agranulare ale arteriolelor aferente și eferente și cu mezangiumul extraglomerular, sau deservește atît celulele arteriolare cît și pe cele tubulare. Astfel apare posibil ca activitatea unui singur axon să afecteze secreția de renină, tonusul arteriolelor glomerulare și reabsorbția tubulară a sodiului. Cercetările histochemice au precizat că toate aceste fibre sînt adrenergice, iar prezența unor fibre nervoase conținînd acetilcolinesterază și avînd o topografie identică cu cea a fibrelor adrenergice a fost interpretată ca dovada unei inervații colinergice distincte. Dar dispariția acestor fibre ca urmare a injectării de 6-hidroxidopamină — drog care distruge electiv fibrele adrenergice — dovedește că aceste fibre sînt adrenergice, demonstrînd că acetilcolina deține un rol în transmitia adrenergică a nervilor care deservesc regiunea arteriolelor glomerulare. Aceste constatări nu exclud existența unei inervații nonadrenergice acetilcolinesterază-pozitive în alte părți ale rinichiului (1a).

Rolul inervației extrinseci a rinichiului este încă insuficient lămurit, dar probabil că este redus sau chiar absent în condiții obișnuite, deoarece rinichiul denervat și / sau transplantat se comportă identic cu cel cu inervația intactă, atît în privința ratei filtrării glomerulare și a fluxului sanguin, cît și al activității diuretice și al excreției de electroliți. Fibrele adrenergice exercită efecte predominant vasoconstric-

toare, dar fibrele colinergice nu produc vasodilatație, de aceea se admite că starea tonusului vasomotor extrinsec

se menține în rinichi în cea mai mare parte prin variațiile tonusului vasoconstrictor.

Bibliografie selectivă

1. BARAJAS, L. — *Lab. Invest.*, 1964, 13, 916.
- 1a. BARAJAS, L. — *Fed. Proc.* 1978, 37, 1192.
2. BELL, R.D., KEYL, M.Y., SHRODER, F.R., JONES, E.W., HENRY, L.P. — *Nephron*, 1968, 5, 454.
3. BELL, R.D., KEYL, M.Y. — În: „Lymphology”, Georg Thieme, Stuttgart, Avicenum, Praga, 1978, p. 124.
4. BEREĞI, E. — Structure of the Normal Kidney in Man. In: *Renal Biopsy in Glomerular Diseases* (ed. Beregi, E., Varga, I., Gömöri, P.), Akadémiai Kiadó, Budapesta, 1978, p. 46 și 62.
5. DAVIS, J.O., FREEMAN, R.H. — *Physiol. Rev.*, 1976, 56, 2.
6. DEQUIEDT, PH. — *Lille med.*, 1979, 24, 57.
7. DEUTSCH, G. — Noțiuni de fiziologie renală. În: „Nefrologie clinică”, Edit. medicală, București, 1979, p. 24.
8. DIMITRIU, C.C., BERONIADE, V. — *Nefrologie*, Edit. medicală, București, 1963, p. 11.
9. FARQUHAR, M.G. — The Primary Glomerular Filtration Barrier — basement Membrane or Epithelial Slits? *Kidney Int.*, 1975, 8, 197.
10. FICA, V., COSTICĂ, I. — Explorarea morfo-funcțională a rinichiului în practica medicală, Edit. medicală, București, 1969.
11. GANONG, W.F. — Review of Medical Physiology, ed. a VIII-a Lange, Medical Publications, Los Altos, 1977, p. 522.
12. GEORGESCU, L. — Diagnosticul bolilor renale prin puncție-biopsie, Edit. medicală, București, 1978, p. 26–37.
13. GEORGESCU, L. — Structura rinichiului. În: „Nefrologie clinică”, Edit. medicală, București, 1979, p. 11.
14. GOTTSCHALK, C.W., LASSITER, W.E. — Mechanisms of Urine Formation. În: „Medical Physiology” (ed. Mountcastle, W.B.), vol. II, The C.V. Mosby Comp., Saint Louis, 1974, p. 1065.
15. GUYTON, A.C. — Function of the Human Body, ed. a IV-a, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1974, p. 181.
16. HAMBURGER, J., RICHET, G., GRÜNFELD, J.P., WALSH, A. — Structure and Function of the Kidney, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1971.
17. HAMBURGER, J.H., GRÜNFELD, J.P., XERRI, A., AUVERT, J. — *Néphrologie-Urologie*, Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1973.
18. HĂULICĂ, I., PETRESCU, G., BRĂNIȘTEANU, D.D. — Sistemul renin-angiotensină, Edit. Junimea, Iași, 1978.
19. KEELE, C.A., NEIL, E. — Samson Wright's Applied Physiology, ed. a XI-a, Oxford University Press, Londra, 1973, p. 212.
20. KEFALIDES, N.A. — *J. clin. Invest.*, 1974, 53, 403.
21. MCCLINTIC, J.R. — Physiology of the Human Body, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1975, p. 291.
22. MURLOW, P.J. — Renal Hormones. În: „The Kidney” (ed. Brenner, B.M., Rector F.C. jr.), vol. I, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1976, p. 477.
23. PAPILIAN, V. — Anatomia omului, vol. II, ed. a VI-a, Edit. didactică și pedagogică, București, 1979, p. 231.
24. PITTS, R.F. — Physiology of the Kidney and Body Fluids, ed. a III-a, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1974.
25. SELKURT, R.E. — Physiology, ed. a III-a, Little, Brown and Comp., Boston, 1971, p. 487–527.
26. SHEPARD, R.S. — Human Physiology, J.B. Lippincott Comp., Philadelphia, 1971, p. 355.
27. TISHER, C.C. — Anatomy of the Kidney. În: „The Kidney” (ed. Brenner, B. M., Rector, F.C. jr.), vol. I, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1976, p. 3.
28. WINDHAGER, E.E. — *Fed. Proc.*, 1974, 33, 21.

Rinichiul este unul dintre cele mai bogat irigate organe, fluxul său sanguin fiind de 4—5 ml/minut/g, comparativ cu fluxul coronarian care este de 0,5 ml/minut/g și cu cel al mușchiului scheletic în repaus, care este de numai 0,01 ml/minut/g. Raportat la greutatea ambilor rinichi, care însumează împreună aproximativ 300 g (0,4% din greutatea corporală a unui adult de 70 kg), fluxul sanguin renal de aproximativ 1 200 ml/minut (1 700 l/24 ore) reprezintă 20—25% din debitul cardiac în repaus (2) (7), cu variații între 12% și 30%, chiar la subiectul în repaus. Din această cantitate imensă de sânge care irigă rinichii, la nivelul glomerular filtrează doar aproximativ 1/5 din cantitatea de plasmă, după cum reiese din raportul dintre *clearance*-ul la inulină, care determină rata filtrării glomerulare (RFG), și *clearance*-ul la PAH, care exprimă fluxul plasmatic renal (FPR). Acest raport, care poartă numele de fracție filtrată, are valoarea de aproximativ 20%, după cum rezultă din următorul calcul:

$$FG/FPR \times 100 = 120/600 \times 100$$

Fluxul sanguin renal (FSR) este distribuit inegal, cercetările experimentale arătând că la cîine corticala renală are un flux sanguin de 4—5 ml/minut/g, în timp ce fluxul sanguin al medularei, care provine aproape exclusiv din arteriolele eferente ale glomerulilor juxtamedulari, este de

0,7—1 ml/minut/g pentru zona externă și de 0,2 ml/minut/g pentru zona internă. În ansamblu fluxul sanguin cortical ar reprezenta aproximativ 90% din FSR, iar cel al medularei sub 10%, din care zona externă primește 7% și cea internă prin vasele drepte doar 1—2% (15). Urmarea acestor caracteristici ale distribuției intrarenale a FSR este o circulație mult mai rapidă a singelui în zona corticală, comparativ cu circulația lentă din zona medulară (6).

Structura sistemului vascular intrarenal menționată anterior condiționează regimuri presionale caracteristice în diversele segmente ale circulației renale. Determinările efectuate la cîini (fig. 11 a și 11 b) au arătat că în arterele mari (art. arcuate) presiunea este de aproximativ 100 mm Hg, iar în venele mari de aproximativ 8 mm Hg, în arteriola aferentă presiunea cade de la 100 mm Hg la capătul arterial la o valoare medie de 60 mm Hg în capilarele glomerulare și apoi scade suplimentar, pe măsură ce singele curge prin arteriola eferentă, ajungînd în plexul capilar peritubular la aproximativ 13 mm Hg (6). Presiunea crescută din capilarele glomerulare (60 mm Hg) și presiunea joasă din capilarele plexului peritubular (13 mm Hg) favorizează procesele care au loc la aceste două niveluri și anume filtrația și, respectiv, reabsorbția.

Consumul de O_2 al rinichiului la omul adult normal este de 15—20 ml/minut (8—10% din consumul glo-

bal de O_2 al organismului) sau 5,5—6,5 ml/minut/100 mg țesut renal, comparativ cu consumul de 7 ml/minut al

FSR crește peste această valoare Q_{O_2} crește semnificativ și paralel cu fluxul (10). Această corelație se datorează

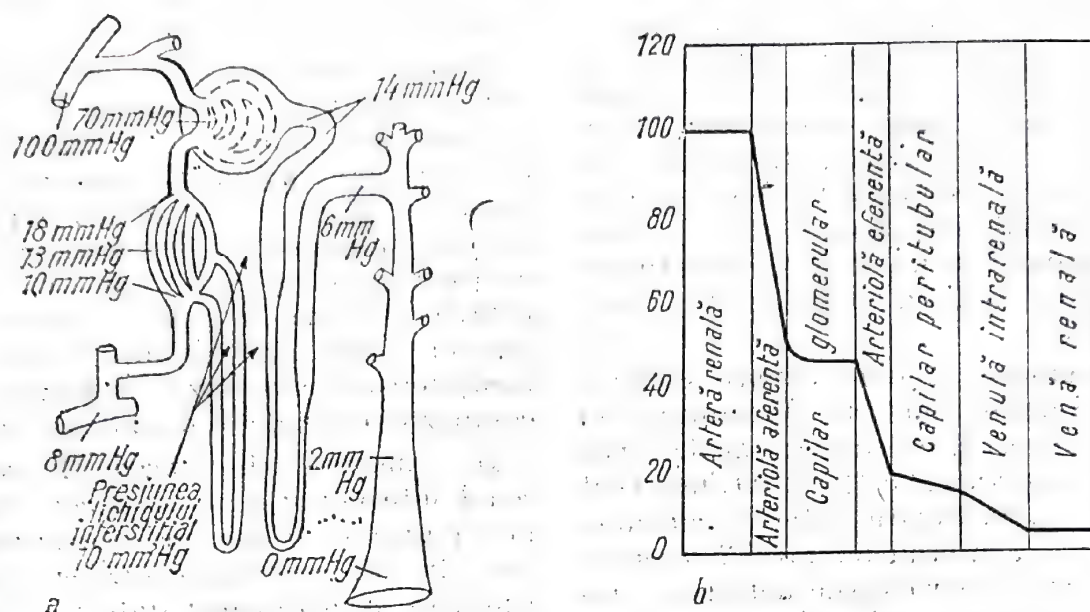
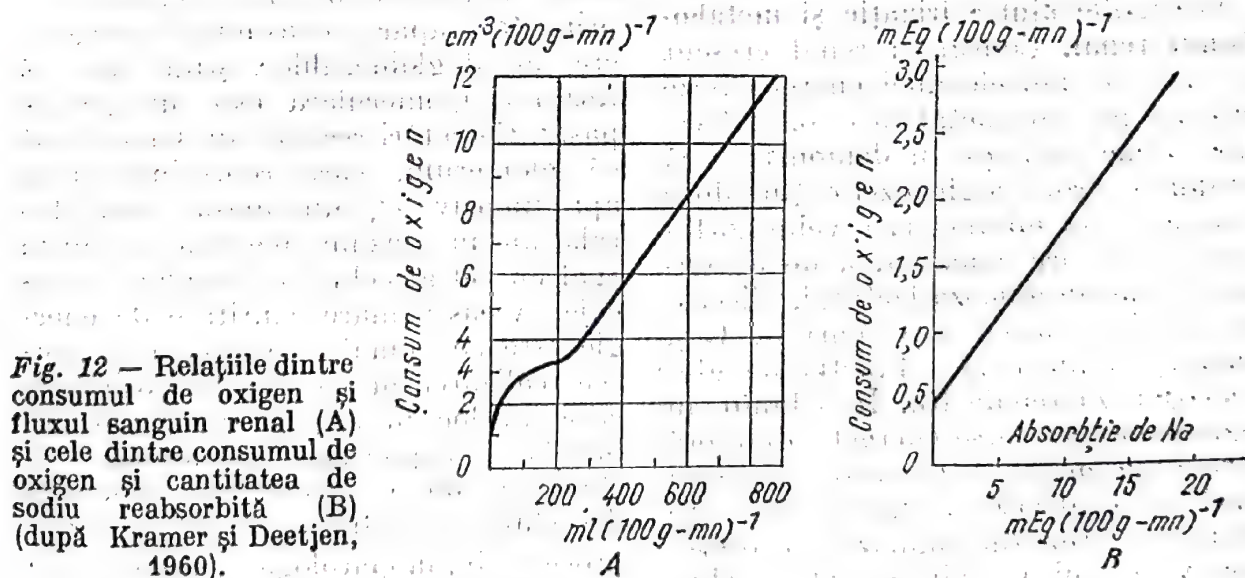


Fig. 11 a — Presiunile la diferite niveluri ale nefronului și lichidului interstițial (după Guyton, 1976); b — gradientii de presiune în circulația renală (după Pitts, 1974).

cordului și de 3,2 ml/minut al creierului. Variațiile FSR determină consumul renal de O_2 , cercetările efectuate la câini (fig. 12) demonstrind că

variațiilor cantității de Na^+ care filtrează la nivel glomerular și care crește paralel cu creșterea FSR, făcând astfel necesar un consum energetic crescut



atunci când FSR este sub 200 ml/minut/100 g țesut consumul de O_2 (Q_{O_2}) se menține în platou, iar când

și, deci, un consum de O_2 corespunzător crescut pentru reabsorbția activă a Na^+ (echilibrul glomerulo-tubular).

Singele venos renal conține mult mai mult O_2 comparativ cu cel care drenează din alte organe, diferența a—v de O_2 a singelui care a perfuzat rinichiul fiind la om de numai 1,3—1,5 ml O_2 /100 ml singe (comparativ cu 4—6 ml O_2 în alte organe), singele venos renal fiind saturat cu O_2 în proporție de 80—85%. Rinichiul realizează, deci, extracția O_2 necesar activităților sale metabolice intense grație FSR ridicat și nu printr-o desaturare mai mare în O_2 a singelui care îl perfuzează.

Cercetările *in vitro* asupra respirației tisulare (metoda Warburg) au demonstrat că, în timp ce cupele corticale renale consumă 21,3 ml O_2 /mg țesut uscat/oră, medulara externă consumă 15,1 și cea internă numai 6,2, ceea ce dovedește că structurile nefronice prezente în zona medulară internă (ansele Henle și parte din tubii colectori), fie că nu sînt sediul unor funcții care necesită un consum energetic ridicat, fie că operează în parte anaerob. Faptul că în această zonă se realizează în special concentrația urinară prin mecanismul contracurentului, pledează în special pentru prima alternativă.

Corelațiile dintre irigație și metabolismul renal. Consumul renal crescut de O_2 este indicele unei energogeneze intense pe căi metabolice oxidative. Cercetările *in vitro* au demonstrat că oxidarea aerobă a glucozei deține doar o importanță minimă la nivelul cortexului, care are capacitatea de a converti rapid în glucoză lactatul, glicerolul, acizii grași cu lanț scurt de C și anumiți aminoacizi — funcția de gluconeogeneză renală (8). În schimb, în zona medulară sursa energetică majoră este reprezentată de glicoliză, aici fiind dealtfel localizate și principalele enzime glicolitice (hexokinaza, fosfofructokinaza, piruvatkinaza etc.) (14). Aceste diferențe au ca rezultat realizarea unui echilibru între utilizarea medulară a glucozei și gluconeogeneza corticală, precum și o autoreglare

simultană a concentrației sanguine a glucozei și lactatului, țesutul cortical renal acționînd ca un adevărat furnizor de glucoză pentru consumatorul medular.

Energia produsă de rinichi este consumată în cea mai mare parte de mecanismele implicate în transportul tubular care asigură reabsorbția în special a Na^+ , dar și a Cl^- , HPO_4^{2-} , glucozei, aminoacizilor și a altor acizi organici și baze și, în mai mică măsură, pentru secreția H^+ , K^+ , acizilor și bazelor slabe, contribuind astfel la menținerea homeostaziei volumului și compoziției lichidelor organismului (4).

În consumul de energie la nivel renal intervin însă — cu o cotă mult mai redusă — și alte procese metabolice, în afara transporturilor ionice tubulare, printre care: sinteza de hormoni renali, sinteza și *turnover*-ul unor componenți structurali renali, menținerea gradientului metabolic și osmotic cortico-medular, concentrația și diluția urinei etc.

Complexitatea activităților funcționale tubulare justifică perfect consumul energetic crescut al acestui segment al nefronului, dar aparent surprinzător apare consumul energetic crescut al glomerulilor, știut fiind că filtrarea glomerulară este un proces pasiv. Cercetări recente au demonstrat că glomerulii, care reprezintă doar aproximativ 5% din masa renală totală, au un consum energetic cel puțin egal cu cel al celulelor tubulare corticale. Această mare cantitate de energie este consumată de glomeruli pentru realizarea proceselor de biosinteză, care au loc în special în membrana bazală a capilarelor glomerulare — structură de o importanță fiziologică deosebită și sediul frecvent al unor procese imunopatologice glomerulare (11) (a se vedea „Metabolismul renal”).

Autoreglarea irigației renale. S-a demonstrat experimental că FSR și, consecutiv, rata filtrării glomerulare

(RFG) se mențin nemodificate, în condițiile unor variații ale presiunii arteriale sistemice cuprinse între 80 și 200 mm Hg (fig. 13). Autoreglarea fluxului sanguin, deși nu este specifică rinichiului, atinge la nivel renal o

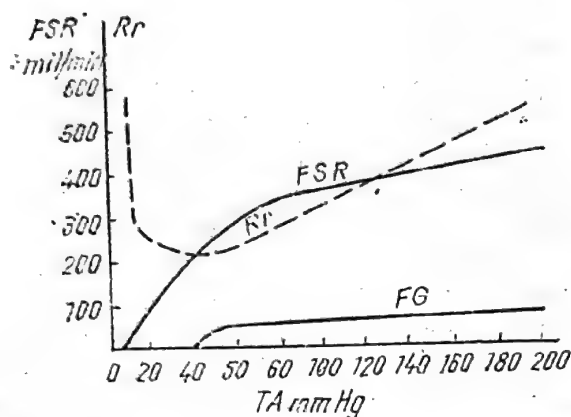


Fig. 13 — Schema mecanismului de autoreglare a fluxului sanguin renal (FSR) și a filtrării glomerulare (FG). Rr = rezistență renală (după Gottschalk și Lassiter, 1974).

eficiență maximă, fiind prezentă atât pe rinichiul *in situ* denervat operator sau farmacodinamic, cât și pe cel transplantat sau perfuzat *in vitro*. Aceste constatări dovedesc că mecanismele de control al hemodinamicii renale au sediul chiar în rinichi.

Având în vedere relația:

$$FSR = \frac{\text{Presiunea arterială (mm Hg)}}{\text{Rezistența vasculară renală} \left(\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/mn}} \right)}$$

menținerea constantă a FSR implică obligator că rezistența vasculară renală variază proporțional cu modificările presiunii arteriale, creșterile presiunii arteriale fiind însoțite de creșteri ale rezistenței vasculare (vasoconstricție), iar scăderile presiunii arteriale evoluând cu scăderi ale rezistenței vasculare (vasodilatație). Potrivit acestei relații, dacă rezistența vasculară ar rămâne constantă, cu alte cuvinte dacă nu ar interveni modificări ale calibrului vascular, creșterea de exemplu cu 50% a presiunii arteriale ar trebui să deter-

mine creșterea de aceeași amplitudine a FSR. Dar cercetările experimentale au demonstrat că, în cazul când creșterile presiunii sanguine sistemice depășesc limitele autoreglării, creșterile fluxului sanguin renal sînt de 60–70%, deoarece presiunea crescută destinde vasele, mărindu-le diametrul și reducînd rezistența. În schimb, în cadrul acestor limite (80–200 mm Hg), creșterile presiunii arteriale de 50% peste normal măresc FSR numai cu 6–8%, ca urmare a diminuării bruște a rezistenței vasculare, aproape exclusiv la nivelul arteriolei aferente (2) (13) (14).

Pentru explicarea mecanismului intim al autoreglării irigației renale s-au emis mai multe ipoteze, nici una nefiind complet satisfăcătoare (3) (7) (9) (15) (16):

a) *Ipoteza separării celulare* preconizează că procesul de autoreglare ar fi consecința modificării progresive a proprietăților reologice ale singelui care circulă prin arterele interlobulare, cu alte cuvinte creșterea rezistenței la curgere, care se produce în limitele în care acționează autoreglarea, nu s-ar datora modificării calibrului vascular ci creșterii viscozității singelui. În arterele interlobulare scurgerea singelui se face laminar, coloana axi-

ală în care se află elementele figurate circulînd mai rapid comparativ cu coloana de plasmă ce o înconjoară, ca urmare a frecării acesteia de pereții vasculari. Consecutiv, în arteriolele aferente, care se desprind în unghi drept din arterele lobulare, singele va avea viscozitate diferită și anume în arteriolele aferente proximale singele va fi mai bogat în plasmă și, deci, cu viscozitate mai scăzută, iar în arteriolele desprinse mai distal singele va fi mai concentrat în elemente figurate și, deci, cu viscozitate mai mare.

Această separare celulară se preconizează că ar avea loc și la nivelul arteriolei eferente, plasma fiind drenată direct în capilarele sinuoase peritubulare, iar eritrocitele s-ar scurge în vene prin șunturile directe scurte.

Ipoteza presupune că intensitatea procesului de separare axială a eritrocitelor s-ar putea modifica în funcție de nivelul presiunii de perfuzie, separarea celulară și, deci, viscozitatea singelui fiind cu atât mai mari cu cât există o creștere mai mare a presiunii de perfuzie, iar creșterea hematocritului, a viscozității și a rezistenței la curgere în artera interlobulară ar avea consecințe asupra hemodinamicii întregii regiuni corticale superficiale, unde hematocritul ar putea ajunge la 80% în singele din șunturile postglomerulare. Conform acestei ipoteze, cea mai mare parte a presiunii de perfuzie s-ar consuma pentru formarea unui lichid cu o viscozitate mai mare și doar o cotă redusă de energie s-ar cheltui pentru creșterea debitului sanguin renal. În cazul scăderii presiunii modificările hemodinamicii renale ar fi inverse față de cele descrise anterior.

Măsurarea directă a hematocritului singelui din arteriolele eferente din regiunea corticală superficială nu au dovedit însă separarea componentelor sanguine, iar procesul autoreglării irigației renale a putut fi evidențiat și atunci când perfuzia renală s-a efectuat cu lichide acelulare (dextran etc.). În sfârșit, nu s-a demonstrat nici că procesul de autoreglare a irigației renale ar fi alterat la anemici așa cum ar trebui să se întâmple în concordanță cu această ipoteză. Aceste rezultate au dus la abandonarea ipotezei separării celulare.

b) *Ipoteza presiunii tisulare intrarenale* se bazează pe presupunerea că modificările presiunii de perfuzie renală produc modificări corespunzătoare ale presiunii interstițiale și ale rezistenței vasculare postglomerulare,

cu alte cuvinte că o creștere a presiunii arteriale renale ar determina creșterea presiunii lichidelor interstițiale care, comprimând rețeaua capilară peritubulară și venele intrarenale, ar mări rezistența vasculară renală. Argumentul major al acestei ipoteze îl constituie determinările experimentale ale presiunii interstițiale renale cu ace foarte fine implantate în parenchimul renal și în venele intrarenale, care au demonstrat modificări presionale paralele între creșterile presiunii de perfuzie — în afara limitelor de acțiune a autoreglării — și cele ale presiunilor renale, interstițială și venoasă. Numeroase cercetări ulterioare au dovedit însă deficiențele tehnice ale metodei, acele oricât de fine producând dilatarea arterelor și tubilor și de aceea presiunea înregistrată nu este cea interstițială reală, ci o medie între presiunile interstițială, arterială și tubulară. Ipoteza nu explică nici cuplarea autoreglării FSR cu RFG; dacă rezistența vasculară ar crește numai în structurile postglomerulare, conform acestei ipoteze, presiunea hidrostatică din capilarele glomerulare și din arteriolele eferente ar putea prezenta variații concomitente cu cele ale presiunii arteriale sistemice, fapt care nu a fost dovedit; de asemenea, dacă ipoteza ar fi valabilă ar trebui ca mărirea presiunii intraureterale, care crește presiunea interstițială, să diminueze debitul sanguin renal total, în realitate însă provoacă creșterea debitului și scăderea importantă a rezistenței vasculare renale.

c) *Ipoteza miogenică* susține că autoreglarea este rezultatul modificărilor intrinseci ale tonusului musculaturii netede din pereții arteriolelor aferentă și eferentă, cu alte cuvinte că augmentarea rezistenței vasculare renale, care se produce ca urmare a creșterii presiunii de perfuzie, ar fi determinată de contracția fibrelor musculare arteriolare. De multă vreme s-a stabilit

că gradul de contracție a mușchiului neted depinde de tensiunea peretelui arteriolar (T) care variază, la rîndul ei, în funcție de raza vasului (r) și de diferența de presiune transmurală (presiunea hidrostatică din interior — presiunea hidrostatică de la exteriorul vasului), corelații exprimate prin legea Bayliss-Folkow:

$$T = Kr (P_{\text{int.}} - P_{\text{ext.}})$$

Conform acestei formule creșterea tensiunii parietale antrenează vasoconstricția musculaturii netede arteriolare și prin aceasta creșterea rezistenței vasculare, astfel FSR rămînînd constant cînd crește presiunea arterială de perfuzie ($P_{\text{int.}}$) și, invers, reducerea tensiunii parietale determină vasodilatația, deci scăderea rezistenței vasculare, ca urmare FSR menținîndu-se constant, cînd scade presiunea de perfuzie ($P_{\text{int.}}$). În condiții normale presiunea interstițială renală ($P_{\text{ext.}}$) nu variază, cu toate că presiunea arterială sistemică are uneori mari variații. Această corelație nu este însă valabilă și în condiții patologice (ocluzie ureterală), deoarece potrivit acestei legi contracția arteriolei aferente, produsă ca rezultat al intensificării răspunsului contractil al musculaturii netede arteriolare consecutiv creșterii presiunii sanguine sistemice, produce vasoconstricție ce reduce diametrul vascular și mărește rezistența la curgere a singelui (diminuînd și RFG). Invers, scăderea presiunii de perfuzie renală ar scădea și presiunea transmurală și tensiunea pereților vasculari, diminuînd rezistența în arteriola aferentă și menținînd astfel FSR relativ constant. S-a dovedit de altfel că modificările presiunii din arteriola aferentă stimulează aparatul juxtaglomerular să secrete renină, enzimă care prin activarea angiotensinogenului și generarea de angiotensină — cel mai puternic vasoconstrictor natural — mărește presiunea arterială sistemică, asigurînd astfel și o perfuzie renală adecvată.

Ipoteza miogenică are actualmente cei mai mulți susținători, deoarece se bazează pe o serie de argumente foarte puternice. Astfel, dacă se perfuzează în artera renală papaverină, procaină, clorat hidrat sau cianur de Na, în doze care abolesc mecanismele de reglare, FSR se modifică liniar cu presiunea sanguină, chiar în limitele în care anterior se menținea constant (80—200 mm Hg); de asemenea s-a constatat că răcirea anihilează mecanismele autoreglării, iar hemoragia și hipoxia le deprimă profund. Ipoteza miogenică a autoreglării irigației renale explică și perioada de latență pînă la intervenția acestor mecanisme, în cazul modificărilor rapide și profunde ale presiunii sanguine sistemice. Astfel, în cazul unei creșteri bruște a presiunii de perfuzie, în următoarele 3—4 secunde are loc o creștere pasivă a debitului sanguin, urmată după 15 secunde de o scădere bruscă și după 20—30 secunde de revenirea la normal al debitului cît și a presiunii (17). Latența și modificările fazice ale rezistenței vasculare concordă pe deplin cu caracteristicile contracției musculare netede (18), iar reactivitatea dinamică implicată în aceste mecanisme fine și rapide corespunde tipului de reactivitate anticipată a musculaturii netede vasculare, de aici și denumirea de miogenică. Dacă răspunsul miogenic este operativ, rapiditatea fiind compatibilă cu un răspuns miogenic, nu trebuie exclusă nici posibilitatea stabilirii unui *feedback*, care ar putea reduce semnificativ debitul, mecanism în cadrul căruia creșterea presiunii ar determina vasoconstricție care ar mări presiunea suplimentară, modificare ce ar intensifica și mai mult vasoconstricția.

d) *Ipoteza juxtamedulară* este de fapt o variantă a celei miogenice, deoarece implică în cadrul mecanismelor de autoreglare musculatura netedă a arteriolelor, ca rezultat al influențării

rezistenței vasculare, dar diferă de această ipoteză prin faptul că admite că răspunsul miogenic nu este direct ci mediat printr-un *feedback* implicând aparatul juxtaglomerular și, deci, controlul tonusului arteriolar de către sistemul renină-angiotensină (12). Potrivit acestei ipoteze gradul de distensie a arteriolei aferente ar putea influența rata producerii și eliberării de renină din celulele granulare mioepiteli-ale și, deci, concentrația angiotensinei la nivelul sfincțerelor micromusculare. Mai recent au fost implicate în acest mecanism de control ambele componente ale aparatului juxtaglomerular, deci și *macula densa*, structură deosebit de sensibilă la concentrația Na^+ în lichidul tubular, care ar interveni printr-un mecanism de *feedback* în controlul eliberării de renină. Conform acestei ipoteze conținutul în Na^+ al lichidului tubular este factorul monitorizant al aparatului juxtaglomerular. Ca urmare, creșterea FSR va determina și creșterea filtratului glomerular, deoarece la nivelul maculei dense va ajunge o cantitate sporită de Na^+ care va stimula activitatea sistemului renină-angiotensină, iar angiotensina II, determinând constricția arteriolei aferente, va diminua FSR, RFG și cantitatea de Na^+ filtrat. În asemenea condiții absorbția proximală a Na^+ este mai crescută și ca urmare cantitatea de Na^+ ajunsă la nivelul maculei dense va fi mai scăzută, ceea ce va avea ca rezultat scăderea descărcărilor de renină și revenirea la normal a FSR (și a RFG).

În favoarea acestei ipoteze pledează rezultatele obținute prin micropuncții la diverse niveluri ale nefronului, care au arătat că cu cât lichidul de perfuzie a tubilor distali conținea mai mult Na^+ cu atât era mai mare scăderea RFG și invers. Dacă acest mecanism are importanță în condiții fiziologice atunci ar putea deține un rol deosebit nu numai în autoreglarea FSR și a RFG, dar și în menținerea echilibrului glomeru-

lo-tubular, rămânând însă a se preciza care dintre mecanismele juxtaglomerulare este cel mai important.

Cercetări mai recente au adus date contradictorii, în sensul că s-a demonstrat existența unei interrelații inverse între cantitatea de Na^+ care ajunge la nivelul tubului distal și eliberarea de renină. Aceste rezultate au fost interpretate în sensul că stimulul pentru eliberarea reninei nu ar fi concentrația Na^+ din lichidul ajuns la nivelul maculei dense, ci fluxul de Na^+ prin macula densa în interstițiul ce înconjoară celulele juxtaglomerulare (16) (18). Împotriva participării sistemului renină-angiotensină la autoreglarea irigației renale pledează și constatarea experimentală că la o presiune între 70 – 150 mm Hg autoreglarea este aproape perfectă, fie că se administrează sau nu în perfuzie intrarenală angiotensină II; de asemenea, în timpul reducerii presiunii de perfuzie s-a demonstrat creșterea concentrației angiotensinei II în limfa vaselor renale cu toate că autoreglarea era excelentă. Aceste date mai noi dovedesc că și ipoteza juxtamedulară este încă insuficient justificată (13) (16).

O problemă încă neelucidată este și aceea dacă mecanismele autoreglării acționează exclusiv asupra controlului fluxului sanguin cortical. Actualmente există suficiente argumente pentru a se putea susține existența unui mecanism de autoreglare care acționează la nivelul medulei externe, dar care ar avea în condiții fiziologice o eficiență mai scăzută, dată fiind vascularizația redusă a acestei zone (7) (12) (13). Cu toate că reglarea fluxului sanguin medular este insuficient cunoscută, ea este esențială deoarece, conform teoriei contracurentului, creșterea fluxului sanguin al medulei tinde să scadă hiperosmolalitatea medulei și să diminueze capacitatea rinichiului de a concentra urina; de asemenea, în anumite circumstanțe patologice (șoc

traumatic sau hemoragic etc.) are loc o redistribuție intrarenală a fluxului sanguin cu ischemie puternică a corticalei renale, dar cu menținerea fluxului sanguin medular.

Prin mecanismele de autoreglare a irigației, care acționează predominant în zona corticală, rinichiul se dovedește a fi singurul organ în care debitul sanguin și, implicit filtrarea glomerulară, determină intensitatea nivelului metabolic, situație diferită de a celorlalte organe (cord, mușchi etc.) în care nivelul metabolic este cel care condiționează debitul sanguin (9).

Fluxul sanguin renal în condiții normale și patologice. Irigația renală este influențată de numeroși factori fiziologici (vîrstă, alimentație, postură, ritm nictemeral, activitate, stări emoționale etc.) și patologici, încît pe bună dreptate valorile normale ale fluxului sanguin renal sînt greu de definit (16).

Datele privind modificările debitului sanguin renal sînt încă incomplete, deoarece studiile la om sînt grevate de numeroase dificultăți, iar numeroasele studii experimentale trebuie interpretate cu rezervă avînd în vedere că sînt obținute pe animale sub narcoză și cu tehnici destul de traumatizante.

Influența vîrstei asupra irigației renale este evidentă la polii vieții.

La nou-născuți fluxul sanguin renal (FSR) crește progresiv în primele săptămîni de viață, în special la nivelul medularei, deoarece rinichiul neonatal este esențial un rinichi „juxtamedular“, glomerulii situați în zona juxtamedulară și sistemul lor tubular fiind mai dezvoltat comparativ cu cei corticali. Ulterior, FSR începe să crească și în zona corticală, în paralel cu maturarea structurală și funcțională care avansează din cortexul intern spre cel extern. Modificările ratei filtrării glomerulare (RFG) urmează aceeași secvență, la nou-născuți RFG fiind considerabil mai redusă decît la

adult și ulterior crescînd progresiv, mai întîi în zona corticală internă și apoi în cea externă — expresie a procesului de maturare structurală și funcțională a nefronilor. Agenții α -blocați influențează la nou-născuți în special perfuzia corticalei externe și au doar influențe reduse la adulți, în timp ce antagoniștii angiotensinei nu influențează FSR la nou-născuți. Aceste particularități de dezvoltare au implicații funcționale importante, filtrarea redusă și imaturitatea nefronilor din zona corticală externă explicînd capacitatea limitată a rinichiului nou-născutului de a răspunde la o încărcare cu sare și, invers, capacitatea de a reacționa la o încărcare hidrică prin diluție adecvată a urinei, datorită maturității mai avansate a nefronilor juxtamedulari.

La bătrîni rinichiul prezintă alterări morfologice (scăderea masei și a numărului nefronilor, îngroșarea stratului endotelial, atrofia stratului muscular arteriolar etc.), precum și scăderi ale capacității funcționale, atribuite atît leziunilor morfologice vasculare inerente vîrstei, cît și unei vasoconstricții active renale. Cercetările efectuate au evidențiat o scădere a fluxului sanguin pe unitatea de masă tisulară, evoluînd paralel cu vîrsta și inducînd o reducere mai mare a irigației comparativ cu reducerea masei renale, în același sens pledînd și faptul că la bătrîni scade răspunsul la drogurile vasodilatatoare și încărcarea cu Na^+ , dar nu este modificat răspunsul la drogurile vasoconstrictoare. Atrofia vasculară a senescenței atinge cu precădere vascularizația corticalei renale și în special glomerulii corticali externi. Frecvența crescută a patologiei renale și eficiența mai redusă a drogurilor vasodilatatoare la bătrîni aseamănă rinichiul nou-născutului cu cel al bătrînului, poate datorită perfuziei și filtrării preferențiale în cortexul intern.

Alimentația este un alt factor cu răsunset asupra irigației și implicit a

funcției renale. Administrarea unui exces de proteine timp de câteva zile produce o creștere importantă a FSR la animal, dar nu și la om, iar reducerea aportului de Na^+ și K^+ la om determină scăderea FSR, probabil prin activarea sistemului renină-angiotensină.

Postura influențează de asemenea irigația renală, ortostatismul diminuând fluxul sanguin mediu și cortical mai intens decît a scăzut debitul cardiac. Mecanismul acestei vasoconstricției renale este încă puțin studiat la om.

Stările emoționale scad FSR la om, răspunsul fiind diminuat consecutiv simpatectomiei și de aceea se presu-

pune că se realizează prin activarea sistemului simpatic, dar nu s-a precizat încă dacă acest efect se datorește stimulării α -receptorilor sau activării sistemului renină-angiotensină.

Modificări importante ale FSR se produc în diverse stări patologice, printre care: hipertensiunile arteriale esențiale și secundare, stările edematoase (insuficiența cardiacă congestivă, ciroza hepatică, sindromul nefrotic), stările caracterizate prin scăderea ratei filtrării glomerulare (azotemia pre-renală, IRA și sindromul hepato-renal).

Bibliografie selectivă

1. BERNIK, M.B. — *Néphron*, 1969, 6, 1.
2. BROBECK, J.R. (ed.) — Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice, cap. 5, ed. a IX-a, The Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1974.
3. CHOW, A.Y.K., DRUMMOND, K.N. — *Lab. Invest.*, 1969, 20, 213.
4. COHEN, J.J., KAMM, D.E. — Renal Metabolism: Relation to Renal Function. In: „Handbook of Physiology“, Sect. 8 (ed. Berliner, R.W., Orloff, J.), American Physiological Society, Washington, 1973, p. 126.
5. DEQUIEDT, PH. — *Lille méd.*, 1979, 24, 57.
6. GUYTON, A.C. — Function of the Human Body, ed. a IV-a, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1974, p. 181.
7. HAMBURGER, J.H., GRÜNFELD, J.O. XERRI A., AUVERT J. — *Néphrologie — Urologie*, Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1973.
8. HEMS, D.A. — Carbohydrate Metabolism in Relation to Kidney Function. In: „Renal Metabolism in Relation to Renal Function“, (ed. Schmidt, U., Dubach, C.U.), Hans Huber Publishers, Berna, 1976, p. 26.
9. KEELE, C.A., NEIL, E. — Samson Wright's Applied Physiology, ed. a XII-a, Oxford University Press, Londra, 1973, p. 212.
10. LEAF, A., COTRAN, R.S. — Renal Pathophysiology, Oxford University Press, New York, 1976, p. 1.
11. NATELSON, S., NATELSON, E. — Principles of Applied Clinical Chemistry, Plenum Press, New York, 1975, p. 287.
12. PITTS, R.F. — Physiology of the Kidney and Body Fluids, ed. a III-a, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1974.
13. RECTOR, F.C. jr., CARTER, N.W., SELDIN, D.W. — *J. clin. Invest.*, 1965, 44, 278.
14. SCHMIDT, U. — Opening Remarks. In: Renal Metabolism in Relation to Renal Function“ (ed. Schmidt, U., Dubach C.U.), Hans Huber Publishers, Berna, 1976, p. 23.
15. SELKURT, E.E. — Physiology, ed. a III-a, Little Brown and Comp., Boston, 1971, p. 487—527.
16. STEIN, J.H. — The Renal Circulation. In: „The Kidney“ vol. I (ed. Brenner, B.M., Rector, F.C. jr.), W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1976, p. 215.
17. THURAU, K., VALTIN, H., SCHNERMANN, J. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1968, 30, 441.
18. VANDER, A.J. — *Physiol. Rev.*, 1967, 47, 359.

Rinichii cîntărind împreună aproximativ 300 g (0,5% din greutatea corporală) reprezintă cel de al doilea organ în ceea ce privește rata consumului de O_2 pe gram de țesut — 267 $\mu\text{moli}/100\text{ g/min}$ sau 804 $\mu\text{moli/min}$ pentru ambii rinichi — deci, aproximativ 8% din consumul total de O_2 al organismului. Consumul renal crescut de O_2 nu este asigurat printr-o extracție mărită, diferența a-v de O_2 fiind doar de 63 $\mu\text{moli}/100\text{ ml}$ sînge, ci printr-un debit sanguin renal ridicat (420 ml/100 g țesut/min sau 1 260 ml/min pentru amîndoi rinichii), sugerînd un metabolism renal intens. Din cauza extracției reduse de O_2 din sîngele care perfuzează rinichii, masa tisulară renală este expusă unei presiuni parțiale de O_2 relativ crescută, iar aportul de O_2 și de diverse substraturi nu pare a fi limitat în condiții obișnuite de rata perfuziei (12). Fluxul sanguin renal crescut asigură totodată și menținerea concentrației CO_2 tisular, care este deci relativ independentă de rata metabolismului renal, fapt deosebit de important pentru generarea și recuperarea HCO_3^- .

Fluxul sanguin renal nu se distribuie uniform în diversele zone renale, ci scade progresiv dinspre cortex spre papilă, fiind de 4—5 ml/g/min în zona corticală, 0,7—1 ml/g/min în cea medulară și 0,20—0,25 ml/g/min la nivel papilar (25). Ca urmare, în zona medulară, deși există un flux sanguin superior altor organe metabolice active (creier, cord, ficat), eliberarea de O_2

și probabil înlăturarea de CO_2 sînt limitate de fluxul sanguin, din cauza schimburilor de gaze prin mecanismul contracurent între ramurile vaselor drepte. S-a descris și un gradient al PO_2 tisular de la cortex spre papilă, la nivel cortical PO_2 fiind ușor sub nivelul valorii arteriale și venoase renale, ceea ce sugerează un schimb de O_2 între sîngele arteriolar și cel venular, iar sub limita cortico-medulară PO_2 scăzînd mult, consecutiv extracției crescute de O_2 de către țesutul medularei externe care conține ramurile ascendente groase ale anselor Henle. De la mijlocul medularei externe pînă la vîrfurile papilei PO_2 se menține în platou la valori de 10—20 torri, cu toate că aceste zone renale au un metabolism oxidativ aerob activ (27) (4).

Rata mare a consumului renal de O_2 este corelată cu multiplele funcții renale. Dar reducerea fluxului sanguin renal prin clamparea parțială a arterei renale nu influențează diferența a-v de O_2 , care se menține redusă și constantă (40), invers de ceea ce se întîmplă în condiții similare în alte țesuturi (miocard, mușchi, piele etc.). Acest comportament particular se datorează faptului că metabolismul renal este condiționat de activitatea organului și nu invers, scăderea fluxului sanguin renal diminuînd rata filtrării glomerulare și, consecutiv acesteia, scăzînd activitatea rezorbtivă tubulară. Principalele procese tubulare consumatoare de energie sînt reprezentate de transportul activ al Na^+ , K^+ , HPO_4^{2-} ,

glucozei, aminoacizilor și al altor acizi și baze organice, existind o relație liniară între rata reabsorbției acestor ioni și substraturi și consumul energetic. Dintre acestea un proces care se realizează cu consum mare de energie este reabsorbția tubulară a Na^+ filtrat. Astfel, s-a calculat că la un câine de 18 kg, ai cărui rinichi cântăresc împreună 100 g, au o rată a filtrării glomerulare de 80 ml/minut și consumă 5 $\mu\text{M O}_2/\text{g/minut}$, la un nivel al natremiei de 140 mEq/l, reabsorbția totală a Na^+ filtrat (11 200 $\mu\text{Eq/min}$) se realizează cu consumul a 500 $\mu\text{M O}_2/\text{min}$.

Reabsorbția totală sau parțială a diversilor constituenți ai ultrafiltratului necesită un consum foarte mare de energie, după cum reiese din constatarea experimentală că sistarea filtrării glomerulare reduce consumul de O_2 la 1/5—1/6 din cel normal (35). Rinichiul consumă energie și pentru alte procese tubulare, printre care: secreția de H^+ , K^+ , acizi și baze organice slabe, menținerea homeostaziei echilibrului acido-bazic, interconversiunea diferitelor substraturi în cadrul funcției de conservare a energiei în organism, sinteza unor hormoni (eritropoietină etc.) și a unor enzime (renina), menținerea gradientelor de concentrație și osmotice, sinteza și/sau remanierea structurilor renale etc.

Consumul crescut energetic și de O_2 al structurilor tubulare este justificat de multiplele și complexe funcții ale tubilor, în schimb apare surprinzător că și structurile glomerulare, care reprezintă până la 5% din greutatea rinichiului, au un metabolism aerob extrem de intens. Prin utilizarea unor tehnici speciale de izolare a glomerulilor s-a demonstrat că, în afara rolului lor „pasiv” în procesul ultrafiltrării, glomerulii au funcții metabolice importante, care necesită un consum crescut de O_2 (4 $\mu\text{moli/g}^{-1}$ greutate ume-

dă/ min^{-1}) similar cu cel al tubilor (13). Acest consum crescut de O_2 a fost observat numai cind glomerulii izolați au fost incubati cu succinat, dar nu și cu alte substraturi (piruvat, glucoză etc.), neputându-se preciza dacă diferențele se datorează pătrunderii variate a substraturilor în celulele glomerulare sau metabolizării diferite a substanțelor testate. Cercetările efectuate nu au elucidat încă participarea fiecărui component structural al corpusculului malpighian (podocite, celule endoteliale și mezangiocyte) la consumul crescut de O_2 și nici nu s-a stabilit dacă acest consum este constant și independent de activitatea tubulară și/sau rata filtrării glomerulare.

Cercetări recente au dovedit că la nivel glomerular au loc importante procese de biosinteză, care se realizează cu consum energetic ridicat. Dintre acestea trebuie menționată în primul rând sinteza de glicoproteine, în special de collagen — component esențial al membranei bazale glomerulare —, sintetizat nu numai de epiteliul visceral al capsulei Bowman, dar și de celulele endoteliale și mezangiale, acestea din urmă participând probabil și la procesele de degradare a membranei. Studii asupra încorporării unor variate substraturi marcate izotopic în membrana bazală a glomerulilor izolați (^{14}C —sau ^3H —prolină, lizină, glucoză) au precizat că glomerulii sintetizează atât proteine cât și glicoproteine (11) la o rată mult superioară comparativ cu aceea a celulelor tubulare (42). Creșterea sau descreșterea ratei de metabolizare a collagenului, explică îngroșarea membranei bazale glomerulare observată într-o serie de leziuni glomerulare experimentale (nefrită toxică (11), nefroză prin puromicinaminonucleozid (5), diabet alloxanic etc.). Alte cercetări experimentale au demonstrat că structura normală a collagenului din membrana

bazală glomerulară, caracterizată prin raportul glucoză/galactoză/hidroxilizină 1/1/1, se modifică în nefroza puromicinaminonucleozidică devenind 2/1/1, ca urmare a creșterii conținutului în lizină și a scăderii ușoare a hidroxiprolinei și hidroxilizinei, sugerînd diminuarea sintezei glicoproteinelor din cauza reducerii hidroxilării prolinei (23). Aceste modificări ale compoziției membranei bazale glomerulare se datorează, cel puțin parțial, scăderii specifice a energogenezei renale.

Glomerulii sintetizează și alte glicoproteine, printre care o sialoproteină care acoperă membranele podocitelor, conferind suprafeței acestora și joncțiunilor dintre celule și membrana bazală încărcătura electrică negativă, implicată probabil în determinarea dimensiunilor „porilor” și deci a valorii cantitative și calitative a filtratului glomerular molecular. În nefroza aminonucleozidică este alterată atât sinteza acestei sialoproteine, cât și distribuția ei pe suprafața membranelor celulare (28). Cercetări efectuate în culturi de glomeruli au dovedit că aceste structuri pot sintetiza și o altă glicoproteină — eritropoietina — hormonul eritropoiezei (8), dar nu s-a precizat care dintre celulele glomerulare realizează acest proces.

Sinteza și *turnover*-ul glicoproteinelor de către structurile glomerulare dețin probabil un rol important în determinarea capacităților de filtrare ale membranei glomerulare. Dar, în afara sintezei de glicoproteine — proces care se realizează cu consum energetic crescut — structurile glomerulare au și alte activități metabolice încă insuficient studiate. Astfel se presupune că atât celulele endoteliale, care au un consum ridicat de O_2 , cât și cele mezangiale, al căror consum de O_2 nu a fost încă determinat, ar avea și o activitate contractilă cu rol important în modificarea rezistenței capilare și a presiunii de filtrare; de asemenea s-a evidențiat capacitatea crescută a unor celule glomerulare (probabil podocite și mezangiocyte) de a capta din sânge mevalonat — precursor al colesterolului — și a-l transforma în scuolen și lanosterol și numai într-o proporție scăzută în colesterol (36).

Descoperirea recentă a acestor activități metabolice glomerulare permite înțelegerea mecanismului biochimic al unor modificări patologice legate de incorporarea aminoacizilor și a glucidelor în collagen și de scăderea energogenezei din substraturile specifice în glomerulii lezați.

Căile metabolice renale

Cercetările experimentale au precizat că în diverse condiții excretoarei și/sau metabolice coeficientul respirator (C.R.) al rinichiului *in vivo* este de 1—1,3, cu alte cuvinte rinichiul produce mai mult CO_2 comparativ cu cantitatea de O_2 consumată. Asemenea valori ale C.R. se întîlnesc numai atunci cînd are loc o transformare a glucidelor în lipide, dar rinichiul nu produce mari cantități de lipide, explicația fiind mult mai complexă.

Diversele substraturi utilizate pentru furnizarea energiei necesare func-

țiilor renale pot fi metabolizate pe 4 căi, dintre care 2 aerobe și 2 anaerobe, dirijarea pe una din aceste căi fiind în funcție de nivelul PO_2 tisular (12):

— oxidarea completă aerobă a substratului pînă la CO_2 și H_2O , mecanismul energogenetic fundamental atât în corticala cât și în medulara renală;

— oxidarea incompletă aerobă a substratului, avînd ca rezultat un produs conținînd un număr de atomi de C din molecula originală și care va fi descărcat ca atare în sângele renal, sau

după transformare într-un alt substrat (conversiunea glutaminei în glucoză în situațiile în care concentrația plasmatică a aminoacidului este crescută);

— glicoliza (oxidarea anaerobă incompletă a glucozei până la piruvat și/sau lactat) are loc de asemenea în condițiile unei captări în exces a substratului; glicoliza, care are loc în special în zona medulară, deține un rol minor în producerea renală de energie, deoarece rinichiul *in vivo* nu produce ci consumă lactat, sintetizând alanină prin transaminarea piruvatului;

— decarboxilarea oxidativă anaerobă incompletă este calea prin care α -cetoglutaratul — provenit probabil din glutamină sau citrat, deoarece concentrația sa sanguină este redusă — este metabolizat în succinat; această cale, caracteristică în special cortexului renal, ar putea constitui o sursă importantă anaerobă de energie

pentru activitatea corticală atunci când scade fluxul sanguin sau PO_2 .

Consumul renal crescut de O_2 dovedește că metabolismul aerob oxidativ reprezintă sursa principală de energie a rinichiului. Cercetările efectuate pe cupe de rinichi *in vitro* au demonstrat că, deși rata metabolismului diminuează progresiv dinspre cortex spre papilă, în orice regiune renală oxidarea aerobă este calea principală energogenetică, contribuția căilor aerobe și anaerobe la producerea renală de energie fiind doar parțial precizată. Prin determinarea coeficientului respirator „încărcat” s-a ajuns la concluzia că în condiții normale aproximativ 95% din ATP produs în rinichi rezultă prin metabolismul oxidativ aerob, iar cele două căi metabolice anaerobe furnizează energie pentru sinteza restului de 5% ATP, glicoliza contribuind cu 1% și decarboxilarea cuplată cu oxidoreducere cu 4%.

Diferențe regionale metabolice

Cercetări experimentale, efectuate în special pe cupe de rinichi *in vitro*, au evidențiat existența unor importante diferențe metabolice între zonele renale, datorite atât căilor diferite de producere a energiei cât și mecanismelor specifice de reglare.

Zona corticală, care reprezintă aproximativ 70% din greutatea renală și cuprinde în special glomerulii și tubii contorți, are o rată a consumului de O_2 cu 25—50% mai redusă decât *in vivo*, atunci când în mediul de incubare nu se adaugă nici un substrat, sau când acest substrat este glucoza, în schimb, consumul de O_2 crește la nivelul celui al întregului rinichi când substratul este piruvatul, lactatul, α -cetoglutaratul sau un amestec de substraturi. Deci rata consumului de O_2 al cortexului apare a fi condiționată de natura substratului și limitată de

nivelul acestuia. Rezultatele pe cupe de rinichi *in vitro* contrastează cu cele obținute *in vivo*, care au arătat că oxidarea glucozei contribuie cu aproximativ 13% la rata consumului renal de O_2 și sugerează că nivelul oxidării renale a glucozei ar fi stimulat de activitatea renală (filtrarea glomerulară și reabsorbția tubulară netă a Na^+).

Zona medulară externă, cuprinzând *pars recta* a tubilor proximali, segmentul ascendent gros al ansei Henle, tubii distali și canalele colectoare, are necesități energetice mai mari decât cortexul, probabil din cauză că în segmentele distale ale nefronului cantitatea de energie necesară pentru reabsorbția Na^+ este mai ridicată decât în segmentele proximale. În condiții obișnuite cantitățile de Na^+ și Cl^- care ajung în segmentele distale repre-

zintă doar aproximativ 20% din cantitățile filtrate, dar atunci când există creșteri ale RFG sau scăderi ale reabsorbției proximale a Na^+ , încărcătura ionică a urinei tubulare poate crește mult și de aceea medulara externă are o capacitate de rezervă pentru producerea energiei corelată cu conținutul în Na^+ și Cl^- al urinei tubulare. Acest fapt este demonstrat printr-o rată a consumului de O_2 asemănătoare celei corticale și o rată glicolică mult mai mare comparativ cu cea a cortexului, atât în condiții aerobe cât și anaerobe, rată care crește suplimentar când cupele renale sînt incubate în condițiile unor tensiuni de CO_2 cuprinse între 40 și 100 torri. Cu toate acestea glicoliza furnizează medulei externe doar energia necesară sintezei de 2–3% din ATP produs în rinichi *in vivo*. În schimb, creșterea concentrației Na^+ în lichidul de incubare mărește rata consumului de O_2 al cupelor de medulară externă prin creșterea ratei de oxidare a glucozei, datorită probabil activării ATP-azei Mg^{2+} și $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -dependente, care furnizează energia necesară reabsorbției Cl^- — mecanism de *feedback* pozitiv ce contribuie la menținerea și/sau creșterea gradientului cortical de Na^+ și Cl^- . Deși aceste rezultate sugerează că oxidarea glucozei ar fi principala sursă energetică a ramurii ascendente groase a ansei Henle, cercetările efectuate *in vitro* au arătat că numai aproximativ 10% din cantitatea de CO_2 produsă de medulara externă provine din glucoză, această zonă renală avînd și posibilitatea utilizării altor substraturi (acizi grași liberi, glutamină, citrat etc.).

Zona medulară internă, conținînd segmentele subțiri și porțiunile incipiente ale ramurii ascendente a anseilor Henle precum și canalele colec-

toare, este caracterizată, cel puțin la iepure, printr-o concentrație crescută a mucopolizaharidelor în spațiile interstițiale și a glicogenului în celulele canalelor colectoare. S-a sugerat că mucopolizaharidele ar putea avea rol în permeabilitatea particulară a canalelor colectoare sau în modificarea osmolalității acestei zone, cunoscută fiind capacitatea acestor polimeri de a lega cantități variabile de Na^+ . Metabolismul zonei medulare interne rămîne nemodificat la variațiile osmolalității lichidului interstițial cuprinse între 280 și 1 000 mOsm/kg H_2O .

Zona papilară, care conține doar segmentele subțiri ale anseilor Henle și tubii colectori și reprezintă mai puțin de 5% din greutatea renală, are o rată a consumului de O_2 de 10% din cea a cortexului (mai mare totuși de cîteva ori comparativ cu cea a mușchilor striati în repaus), iar papila are o rată a glicolizei relativ ridicată și independentă de Po_2 . Cercetări efectuate *in vitro* au demonstrat că în zona papilară sinteza de ATP se realizează în proporții egale prin oxidarea aerobă a diverselor substraturi și prin glicoliză.

Necesitățile energetice crescute ale medulei interne și papilei sînt corelate cu rezorbția Cl^- în prima porțiune a segmentului ascendent subțire, cu transportul exterior al Na^+ și Cl^- în prima porțiune a segmentului gros al ansei Henle și canalele colectoare și cu secreția H^+ și K^+ în canalele colectoare, precum și cu modificările permeabilității acestor segmente ale nefronului pentru apă, Na^+ și uree (controlate parțial și de ADH), deci cu menținerea gradientilor de concentrație corespunzători și, în sfîrșit, cu menținerea sau modificarea cantitativă și/sau calitativă a caracte-

risticilor mucopolizaharidelor interstițiale și a rezervelor glicogenice din celulele canalelor colectoare.

Concluziile acestor cercetări *in vitro* pe cupe de rinichi sînt discutabile, din cauza absenței reabsorbției de Na^+ în condițiile experimentale date și a

pătrunderii dificile a O_2 și a substraturilor energogenetice din cauza grosimii cupelor, dar evidențiază existența unor diferențe metabolice regionale, importante pentru interpretarea funcțiilor diverselor zone ale rinichiului.

Metabolismul intermediar renal

Multiplele activități renale, în special reabsorbția Na^+ și a altor substanțe din urina tubulară și sinteza unor constituenți structurali și a unor hormoni și enzime, necesită un consum ridicat de energie. Rinichii obțin această energie prin metabolizarea unor variate substraturi energogenetice, unele aduse de sîngele arterial, altele rezorbite din ultrafiltratul glomerular sau sintetizate local. Substraturile energogenetice principale utilizate de către rinichi sînt: acizii grași liberi (în special palmitatul, oleatul și stearatul), lactatul, glutamina, glucoza și citratul, iar ca surse secundare mai sînt metabolizate: inozitolul, piruvatul, α -cetoglutaratul, fructoza, glicerolul, acetoacetatul, β -hidroxibutiratul și anumiți aminoacizi, substanțe care, fiind prezente în sînge în concentrații reduse, au în condiții obișnuite o contribuție minoră la energogeneza renală. În unele stări patologice însă, în care concentrația sanguină a unora din aceste substanțe crește mult (acetoacetatul și β -hidroxibutiratul în acidoza diabetică, lactatul în alcaloze și efort etc.), extracția renală a acestor substraturi din sînge crește, corespunzător crescînd și rolul lor energogenetic.

Unele din substraturile menționate sînt utilizate de rinichi pentru sinteza de glucoză — funcția de gluconeogeneză — dar la nivel renal această funcție nu este corelată cu necesitățile crescute energetice ale organismului, ci cu reglarea echilibrului acidobazic, convertirea unor acizi organici

în glucoză avînd loc mai ales în acidozele metabolice și reprezentînd unul din mecanismele neexcretoare prin care rinichii contribuie la corectarea acidozelor.

Rinichii exercită și o importantă funcție de conservare a energiei, metabolizînd o serie de produși intermediari rezultați prin activitățile proprii sau aduși de sînge, pe care îi convertește în substanțe necesare activităților funcționale renale, sau îi descarcă în circulația sistemică, de unde vor fi extrași și utilizați de către alte organe.

În continuare vor fi prezentate cîteva aspecte mai importante ale metabolismului diverselor substraturi în rinichi.

Metabolismul protidic

Rinichii dețin roluri importante în catabolismul proteinelor plasmatice cu greutate moleculară mică ($< 50\,000$), dar nu și al celor cu greutate moleculară intermediară (albumina avînd greutate moleculară $68\,000$ este catabolizată renal doar în proporție de 5%), sau al celor cu greutate moleculară mare (imunoglobulinele nu sînt catabolizate deloc în rinichi). Această constatare sugerează că rinichiul catabolizează doar proteinele care au filtrat glomerular și apoi au fost reabsorbite în celulele tubulare (12) (39).

Proteinele cu greutate moleculară mică (lanțurile λ — $44\,000$, proteina Bence-Jones — $44\,000$, proteina transportoare a retinolului — $21\,000$, ribo-

nucleaza — 18 000, lizozimul — 14 500, parathormonul — 9 500, proinsulina — 9 000, insulina — 5 800, peptidul C — 3 000, glucagonul — 3 500 etc.), deși filtrează rapid prin glomeruli, se elimină în urină doar în cantități minime, dovadă că rinichii le reabsorb și le catabolizează în cea mai mare parte. Cercetările efectuate au demonstrat că lanțurile λ marcate izotopic filtrează la o rată de $5 \text{ mg/kg}^{-1}/24 \text{ ore}^{-1}$ și în urină se elimină sub 1% din cantitatea filtrată, iar nefrectomia reduce cu 90% rata lor de metabolizare fracțională (procentul din cantitatea totală a proteinei prezentă intravascular care dispare în unitatea de timp) (43). La bolnavii cu disfuncții tubulare — proteinurie tubulară —, la care rata filtrării glomerulare nu este modificată, în urină se găsesc mari cantități de lanțuri λ și doar puțină albumină, ca urmare a diminuării reabsorbției, deoarece rata lor de metabolizare fracțională este normală; în schimb, la cei cu scăderea filtrării glomerulare concentrația plasmatică a lanțurilor λ a fost găsită crescută, consecutiv scăderii ratei lor de metabolizare fracțională (41). Aceste constatări demonstrează că metabolizarea lanțurilor λ și a altor proteine cu greutate moleculară mică depinde în special de cantitatea filtrată glomerular și este independentă de cantitatea excretată în urină.

Aceasta explică și faptul că proteinele cu greutate moleculară intermediară și mare nu sunt metabolizate decât într-o măsură redusă sau deloc la nivel renal, deoarece nu pot străbate filtrul glomerular. În sindromul nefrotic însă, filtrul fiind alterat, trec în urină și proteine plasmatice cu greutate moleculară intermediară (albumină 68 000, transferină 90 000, IgG — 160 000 etc.), proteine care, reabsorbite în celulele tubulare, sunt catabolizate intens intracelular.

Proteinele filtrate sunt reabsorbite în special în tubii contorți proximali

și doar în cantități reduse în segmentele mai distale ale nefronului. Reabsorbția se face prin procese de pinocitoză cu consum energetic, procesul fiind inhibat de către dinitrofenol, iodoacetat, fluoroacetat, anoxie și inhibitori ai sintezei de proteine. Cercetările electronmicroscopice au precizat că moleculele proteice se atașează la suprafața microvililor („marginea în perie”) sau la nivelul cristelor interviloase, după care membrana se invaginează, incluzând moleculele proteice într-o veziculă cu diametrul de $0,1-0,5 \mu\text{m}$. Apoi mai multe vezicule fuzionează formând vezicule cu diametrul de $1-3 \mu\text{m}$, care se unesc cu lisosomii, proteinele pinocitate fiind catabolizate hidrolitic sub influența cathepsinelor lisosomale. Când proteine cu greutate moleculară mică ajung în cantități reduse în celulele tubulare, probabil că sunt degradate chiar în citoplasma celulară, care conține numeroase enzime, în special la nivelul „marginii în perie”, printre care: fosfatază alcalină, aminopeptidaze (alaninaminopeptidază, γ -glutamyltranspeptidază), carboxipeptidaze, endopeptidaze etc. Producții rezultați prin catabolizarea intracelulară a proteinelor (aminoacizi și/sau peptide) sunt descărcați în singele din capilarele peritubulare, dar mai ales sunt metabolizați intracelular până la CO_2 și NH_3 , sau reutilizați în procese de sinteză proteică, diferențele arterio-venoase ale concentrației aminoacizilor și polipeptidelor fiind mici și variate. Apare foarte probabil că în condiții fiziologice rata catabolizării renale a proteinelor cu greutate moleculară mică este foarte redusă, contribuția acestui proces la amoniogeneza și energogeneza renală fiind minoră (9).

Majoritatea proteinelor plasmatice sunt metabolizate de către rinichi numai după ce au fost reabsorbite din filtratul glomerular și au străbătut prin pinocitoză membranele luminale ale celulelor tubilor proximali. Unele

proteine plasmatice pot fi încă captate și peritubular, pătrunzind în celulele tubulare pe la nivelul polului antiluminal. De exemplu, insulina, care filtrează glomerular, se elimină în urină doar 1% din cantitatea filtrată și extracția sa fracțională renală este superioară extracției inulinei, ceea ce dovedește că hormonul este captat și prin membranele celulare peritubulare (6).

Rinichii sînt sediul catabolizării multor peptide, care avînd greutate moleculară mică, filtrează cu ușurință prin glomeruli, fiind apoi reabsorbite și degradate în celulele tubilor proximali. Importanța rolului rinichilor în catabolismul peptidelor este dovedită de creșterea timpului lor de înjumătățire după nefrectomie bilaterală, fapt demonstrat pentru parathormon (creștere de la 27,6 minute la 37,6 minute) și pentru alte peptide (gastrină, ACTH, glucagon, angiotensină II, vasopresină etc.). Scăderea ratei de catabolizare a acestor peptide active la bolnavii cu insuficiență renală gravă și la nefrectomizați explică unele din manifestările sindromului uremic.

Prin reabsorbția și catabolismul proteinelor cu greutate moleculară mică rinichii împiedică pierderea acestor importanți componenți din organism și contribuie la reglarea concentrației lor plasmatice. Rata degradării proteinelor plasmatice parțial alterate structural (albumină), probabil că este mai mare comparativ cu cea a proteinei normale, fapt observat de altfel și la nivelul ficatului.

Metabolismul aminoacizilor

Rinichii contribuie substanțial la reglarea conținutului în aminoacizi al lichidelor extracelulare, deoarece, pe de o parte primesc zilnic prin sîngele care îi irigă o cantitate de aproximativ 2,5 moli (cantitate de 15 ori mai mare decît totalul aminoacizilor din lichidele extracelulare), din care filtrează

aproximativ 0,5 moli, care se reabsorb apoi aproape în totalitate în tubii proximali și, pe de altă parte, captează direct aminoacizi prin membranele antiluminale ale celulelor nefronului distal. Deși primesc cantități atît de mari de aminoacizi, la valorile fiziologice ale aminoacidemiei rinichii metabolizează selectiv doar anumiți aminoacizi, extrăgînd cantități crescute de glutamină și cantități mai mici de glicină și sintetizînd doar serină și alanină. În schimb, atunci cînd concentrația plasmatică a aminoacizilor este crescută (prin încărcare orală sau parenterală) rinichii pot metaboliza toți aminoacizii. Deci rinichii intervin în special în metabolizarea glutaminei, glicinei, serinei și alaninei și numai în anumite condiții metabolizează și alți aminoacizi.

Metabolismul renal al aminoacizilor este strîns corelat cu procesul amoniogenezei și cu cel al gluconeogenezei, ambele implicate în reglarea homeostaziei acido-bazice (a se vedea „Fiziologia echilibrului acido-bazic”). Aminoacizii sînt precursori ai amoniogenezei, perfuzia la cîine într-o arteră renală a unor aminoacizi (glutamină, asparagină, alanină, leucină, glicină) mărind ipsilateral excreția de amoniac, contribuția fiecărui aminoacid fiind condiționată de concentrația sa plasmatică. La cîine s-a dovedit că și perfuzia altor aminoacizi (histidină, aspartat, metionină, cisteină etc.) mărește excreția amoniacală, probabil după transaminare cu α -cetoglutarat și formarea de glutamat, care este apoi convertit, sub acțiunea glutamicdehidrogenazei, în NH_3 și α -cetoglutarat (33). Prin cercetări cu aminoacizi marcați s-a dovedit că pentru amoniogeneză rinichii utilizează preferențial glutamina, mai puțin alanina și glicina și de loc alți aminoacizi, iar resturile aminoacizilor rămase după dezaminare sînt

fie oxidate în rinichi, fie transformate în glucoză și/sau alte substanțe (lactat) și descărcate în sânge.

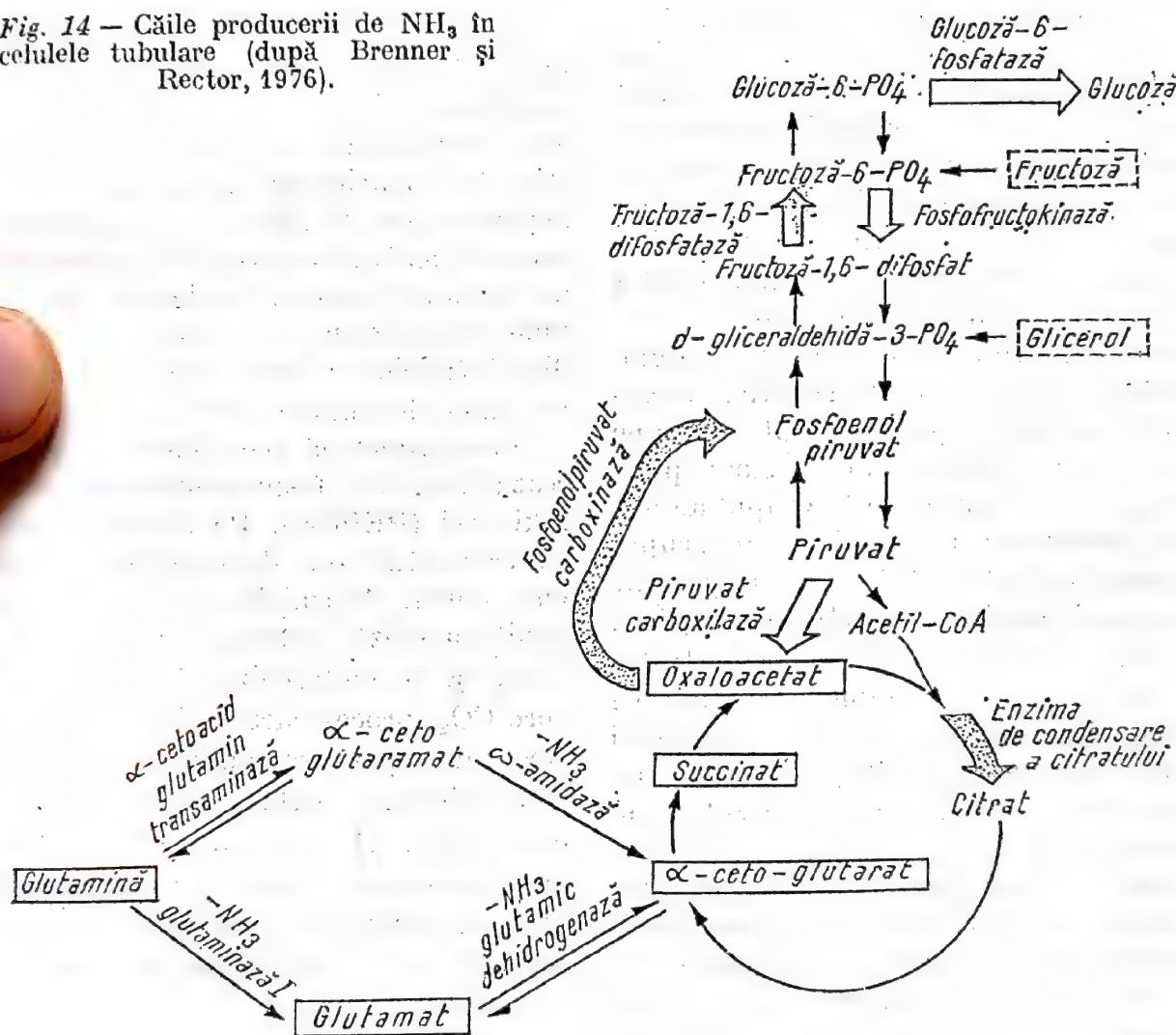
Glutamina

Glutamina, sintetizată în special în mușchii scheletici și secundar în ficat, este extrasă de către rinichi din sângele care îl perfuzează sau din filtratul glomerular, fiind utilizată în celu-

extrația glutaminei fiind reglată în funcție de starea echilibrului acidobazic la nivelul membranelor mitochondriale interne (2) (fig. 14).

Principala cale de metabolizare a glutaminei, care furnizează două molecule de NH_3 și glutamat, este catalizată de către glutaminaza I, enzimă ce se află în mari cantități în celulele tubulare, sub forma a două izoenzyme, dintre care numai glutaminaza fos-

Fig. 14 — Căile producerii de NH_3 în celulele tubulare (după Brenner și Rector, 1976).



lele tubulare ca principal precursor al amoniogenezei și ca substrat important pentru metabolismul oxidativ și gluconeogeneză. Transportul glutaminei prin membranele celulare antiluminale precum și prin membranele externe mitochondriale se face pasiv,

fatdependentă, prezentă în matricea internă mitochondrială a celulelor tubulare proximale și distale (14), are rol important în amoniogeneză, în timp ce izoenzima fosfatindpendentă, prezentă în mitocondrii și „marginea în perie” a celulelor tubulare, este doar

relativ afectată de starea echilibrului acido-bazic. O cotă redusă de glutamină este metabolizată, sub acțiunea glutaminazei II — un complex enzimatic constituit din glutamin-transaminază, care realizează transaminarea glutaminei rezultând un alt aminoacid și α -cetoglutaramat și ω -amidază, care dezaminează α -cetoglutaramatul, rezultând α -cetoglutarat și o moleculă de NH_3 (a se vedea „Fiziologia echilibrului acido-bazic”). Cercetări *in vitro* au precizat că în mitocondrii glutamatul este transaminat cu oxaloacetat, formînd aspartat și α -cetoglutarat înainte de a intra în matricea internă mitocondrială, iar glutamatul, format în matricea mitocondrială din glutamină, este oxidat în α -cetoglutarat și NH_3 sau retransformat în glutamină sub acțiunea glutaminsintetazei (24). Dealtfel cercetări efectuate pe rinichiul de cîine *in vivo* au demonstrat că sursa principală a NH_3 urinar este grupul aminic al glutaminei plasmatică, iar grupul aminic al glutamatului nu este prezent în mari cantități în NH_3 urinar (34).

În acidozele cronice concentrația plasmatică a glutaminei se menține nemodificată, deși rinichiul extrage și utilizează mari cantități de glutamină pentru amoniogeneză, ca rezultat al producerii crescute de glutamină de către alte țesuturi. Transportul glutaminei prin membranele interne mitocondriale ale celulelor tubulare este intensificat în acidozele cronice, aminoacidul fiind convertit imediat sub acțiunea glutaminazei I în glutamat și NH_3 , creșterea amoniogenezei fiind rezultatul accelerării metabolizării glutamatului; factorul limitant al producerii de NH_3 din glutamină este rata transportului său prin membrana internă mitocondrială.

În acidozele acute are loc activarea imediată a metabolizării glutaminei și a producerii de amoniac în toate segmentele nefronului, ca urmare a accesului crescut al glutaminei la nivelul membranei mitocondriale interne, sub influența glutaminazei fosfatdependente, iar în acidozele prelungite se produce și activarea enzimei din tubul contort proximal.

Amoniogeneza din glutamină este corelată cu gluconeogeneza, deoarece produsul de dezaminare și deamidare a glutaminei — α -cetoglutaratul — este transformat în glucoză, proces stimulat în acidozele metabolice și în deplețiile de K^+ . Prin transformarea acestui acid dicarboxilic în glucoză, un substrat neutru, rinichiul contribuie în acidoze la diminuarea $[\text{H}^+]$ din lichidele organismului. Cercetări pe cupe de rinichi incubate *in vitro* au demonstrat că acest efect se datorează activării fosfoenolpiruvatcarboxikinazei (PEPCK). Pe același model experimental s-a demonstrat că *in vitro* cupele de rinichi provenite de la cîini în acidoză captează în exces glutamină și o metabolizează în special spre CO_2 , proces care deține un rol în corectarea pH asemănător cu cel al convertirii α -cetoglutaratului în glucoză (32). La rîndul său stimularea convertirii α -cetoglutaratului în glucoză sau în CO_2 mărește producerea renală de NH_3 și regenerarea de bicarbonat (12).

Alanina

Alanina, sintetizată în proporție de 20% în rinichi și 80% în musculatura striată, este de asemenea utilizată de către rinichi atît pentru amoniogene-

ză cit și pentru gluconeogeneză. Sinteza alaninei are loc în rinichi (ca de altfel și în mușchi) prin transaminarea piruvatului, care provine din lactatul și glutamina extrase din sângele care perfuzează rinichiul și din glicoliza renală. Amoniogeneza începe prin transaminarea alaninei cu α -cetoglutarat, sub acțiunea alaninaminotransferazei, rezultând piruvat și glutamat, care va fi convertit apoi, sub influența glutamicdehidrogenazei, în NH_3 și α -cetoglutarat. Această cale metabolică, de importanță minimă în condiții normale, ajunge în acidozele experimentale să furnizeze 3–8% din NH_3 excretat în urină.

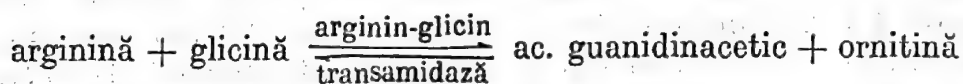
Alanina constituie și un substrat important pentru procesele de gluconeogeneză hepatică, fiind convertită în uree și glucoză în cadrul ciclului alanină-glucoză. De aceea alanina, sintetizată în mușchiul scheletic și cota

nei rinichii mai utilizează pentru sinteza serinei și alți precursori încă neidentificați.

Serina este utilizată la nivel renal ca sursă secundară pentru amoniogeneză și mai ales pentru sinteza fosfatidilserinei, component important al membranelor celulelor, fiind astfel implicată în mecanismele de transport transmembranar.

Glicocolul

Glicocolul, sintetizat de către mușchiul striat, este preluat în proporție de 1/4 de către rinichi și utilizat atât pentru sinteza serinei cit și pentru alte sinteze. Astfel, împreună cu arginina, glicocolul sintetizează acidul guanidinacetic, sub influența arginin-glicintransamidazei:



de alanină descărcată de rinichi în circulație (la cîine 20 $\mu\text{moli/min}$ pe ambii rinichi), constituie un factor esențial al reglării nivelului gluconeogenezei hepatice.

Serina

Serina, sintetizată predominant de către rinichi și în cantități minime de către mușchiul scheletic, este de asemenea un substrat important pentru gluconeogeneza hepatică. Rinichii sin-

Prin această reacție, care are loc în special în rinichi și pancreas, precum și prin sinteza serinei, rinichiul posedă largi posibilități de conversiune metabolică prin care intervine în menținerea concentrației aminoacizilor utilizați pentru gluconeogeneza hepatică. În etapa următoare, care se admite clasic că ar avea loc în ficat, acidul guanidinacetic împreună cu S-adenosilmetionina, sintetizată de către rinichi sau pancreas, produce creatină:



tetizează serină în special din glicină, procesul catalizat de serintranshidroximetilază fiind reversibil în funcție de nivelul glicinei, care în cortexul renal se află în concentrație de 4 ori mai mare decît serina. Probabil că în afara glici-

Cercetări mai recente efectuate pe animale hepatectomizate au arătat că cea de a doua etapă a sintezei creatinei poate să se realizeze și în rinichi, cu toate că încă nu s-a stabilit contribuția cantitativă a rinichiului la acest

proces. După nefrectomie bilaterală producerea de creatină scade cu aproximativ 8,5%, mai mult decât ar putea fi explicată doar prin absența sintezei renale de acid guanidinacetic, datorită probabil creșterii concentrației plasmatice a creatininei, care diminuează sinteza extrarenală de acid guanidinacetic.

Semnificația funcțională a sintezei de creatină nu este încă lămurită, dar este posibil ca să reprezinte, cel puțin în anumite condiții (insuficiența renală acută), o posibilitate de a minimaliza acumularea unor produși toxici, ca de pildă acidul guanidinacetic.

Metabolismul glucidic

Rinichii participă la conservarea, utilizarea și producerea de glucoză. Astfel prin reabsorbția completă a aproximativ 1,5 kg glucoză filtrată zilnic glomerular — cantitatea superioară de 10—40 ori ratei totale de utilizare la om — rinichii dețin un rol fundamental în conservarea acestui prețios material energogenetic. Utilizarea și producerea de glucoză se admite că în condiții obișnuite sint în echilibru, deoarece rinichii *in vivo* nu extrag dar nici nu descarcă glucoză din și, respectiv, în sângele care îi perfuzează (16) (10). În dezechilibrele acido-bazice intervin însă modificări ale *turnover*-ului renal al glucozei, în acidozele experimentale rata utilizării glucozei fiind de $8,4 \pm 1,2 \mu\text{moli}/\text{min}^{-1}/100 \text{ g}^{-1}$, iar rata producției de glucoză de $8,9 \pm 1,2 \mu\text{moli}/\text{min}^{-1}/100 \text{ g}^{-1}$, rezultând o producție renală netă de glucoză de $0,52 \mu\text{moli}/\text{min}^{-1}/100 \text{ g}^{-1}$, iar în alcalozele cronice utilizarea glucozei crescând la $36,4 \mu\text{moli}/\text{min}^{-1}/100 \text{ g}^{-1}$ și producerea de glucoză la $24,6 \mu\text{moli}/\text{min}^{-1}/100 \text{ g}^{-1}$ (12).

Utilizarea renală a glucozei

Utilizarea renală a glucozei se poate face pe diverse căi metabolice, rinichii conținând toate enzimele necesare pentru fosforilarea glucozei și metabolizarea ei pe cale glicolitică și oxidativă (fig. 15), pe calea șuntului hexozomono-fosfat (fig. 16) sau pe alte căi. Deși s-au efectuat numeroase cercetări asupra metabolizării renale a glucozei, problema este încă incomplet elucidată.

Cercetările experimentale au precizat că rata medie de oxidare a glucozei în condiții normale, în alcaloze respiratorii acute sau în timpul obstrucției parțiale a ureterelor este de $5,7 \mu\text{moli}/\text{min}^{-1}/100 \text{ g}^{-1}$, răspunzătoare pentru aproximativ 13% din rata totală a consumului renal de O_2 . Pe baza acestor date s-a calculat că în condiții normale și în acidoze metabolice aproximativ 2/3 din cantitatea totală de glucoză utilizată de către rinichi este oxidată, în special în zona corticală, până la CO_2 contribuind semnificativ la energogeneza renală, deși glucoza nu reprezintă sursa energetică majoră a rinichiului. Restul de glucoză este metabolizat pe alte căi, a căror importanță fiziologică este încă insuficient cunoscută. Astfel, cercetările *in vitro* au arătat că glucoza este oxidată în parte până la CO_2 și în parte este degradată glicolitic până la acid lactic, mai ales în zona medulară. Rata transformării glucozei în lactat nu a fost stabilită, deoarece *in vivo* rinichiul nu descarcă în circulația sistemică lactat, care este oxidat până la CO_2 sau convertit în alanină.

În alcalozele metabolice cronice rata metabolizării glucozei este de 4 ori mai mare decât în acidozele metabolice cronice și, deoarece calea oxidativă nu este afectată în cursul dez-

echilibrelor acido-bazice, metabolizarea glucozei se face predominant pe alte căi neoxidative.

În organismul normal o cotă redusă de glucoză este metabolizată renal pe

1% din totalul energiei consumată de rinichi, deține roluri importante, sintetizând NADPH necesar diverselor activități de biosinteză renală. Activitatea acestei căi metabolice este

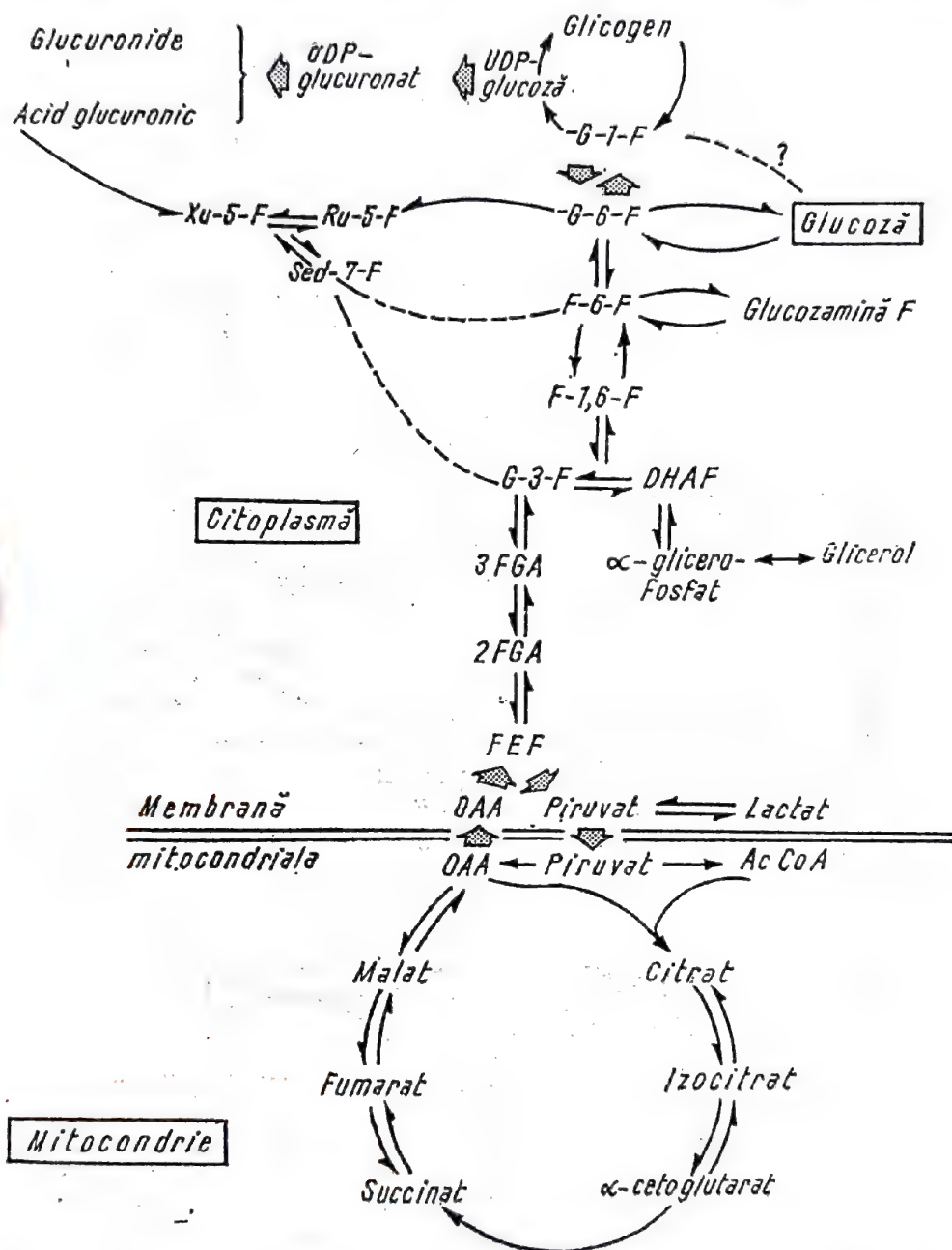


Fig. 15 — Căile metabolice majore ale oxidării glucozei la nivelul rinichiului (după Brenner și Rector, 1976).

calea șuntului hexozomonofosfat, răspunzătoare pentru oxidarea aproximativ a 10% din totalul glucozei utilizată de rinichi (27). Această cale metabolică, deși furnizează doar cel mult

stimulată în deplețiile sodate prin activarea enzimei glucoză-6-fosfat dehidrogenază sub influența sistemului renină-angiotensină. Călea șuntului hexozomonofosfat este activată și în

acidoza produsă prin administrarea clorurii de amoniu, acidoza respiratorie și depleția de K^+ (care provoacă alca-

Altă modalitate de metabolizare renală a glucozei probabil că este ciclul glucuronat-xiluloză (fig. 17). Exis-

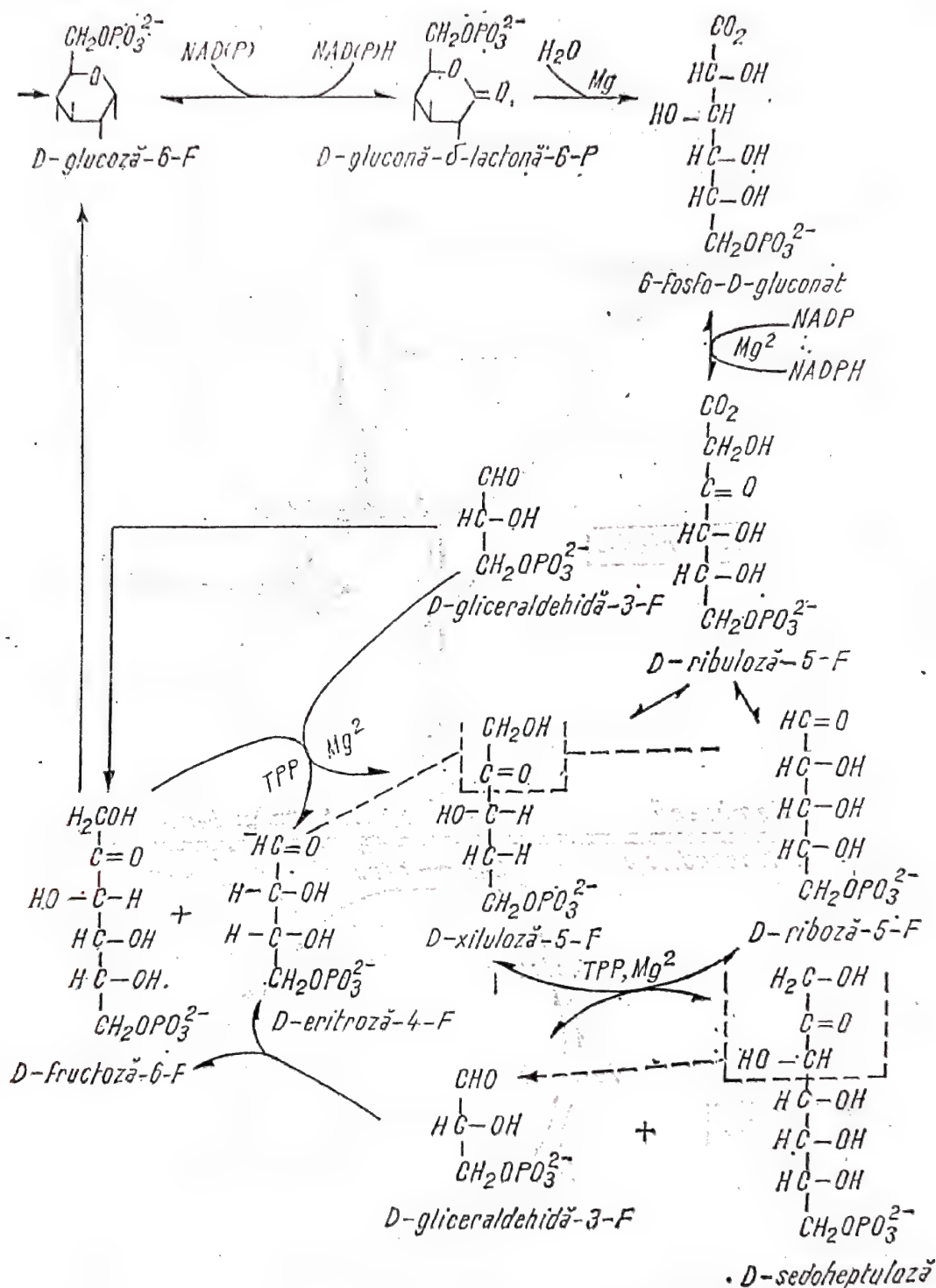


Fig. 16 — Șuntul hexozomonofosfat-pentoză (după Brenner și Rector, 1976).

loză extracelulară dar acidoză intracelulară), precum și în rinichiul restant hipertrofiat după nefrectomie unilaterală.

tența acestei căi *in vivo* este pusă la îndoială de unii autori, cu toate că rinichiul omului posedă toate enzimele căii glucuronatului. Dar rinichiul de



și de aceea apare mai probabil că inozitolul este dirijat pe alte căi neoxidative, în special spre sinteza de fosfatidilinozitol, substanță implicată în permeabilitatea membranelor celulare renale, astfel rinichiul intervenind indirect în transportul transtubular. Prin conexiunile cu șuntul hexozomonofosfat — xiluloza putând fi produsă prin metabolizarea glucozei, inozitolului sau acidului glucuronic — ciclul glucuronat-xiluloză contribuie probabil la sinteza de pentoze necesare sintezei de nucleotizi, iar prin sinteza de UDP-glucuronat participă la procesele de detoxificare ce au loc în corticala rinichiului și la sinteza mucopolizaharidelor acide prezente în concentrații crescute în medulara renală și papilă — substanțe care prin variațiile *turn-over*-ului lor pot influența capacitatea renală de concentrare a urinei.

Producerea renală de glucoză

Producerea renală de glucoză este rezultatul proceselor de gluconeogenază și reprezintă un aspect al funcției renale de conservare a energiei. Rinichiul și ficatul sînt singurele organe care pot sintetiza glucoză din diverși intermediari metabolici neglucidici, *in vitro* pe gram de țesut rinichiul avînd chiar o capacitate gluconeogenetică superioară celei hepatice. În condiții obișnuite, spre deosebire de ficat, rinichiul nu descarcă glucoză în circulația sistemică, dar la animalele hepatectomizate gluconeogeneza renală devine intensă, rinichii menținînd nivelul glicemic prin descărcare de glucoză în circulație, nefrectomia fiind urmată rapid de hipoglicemie (37). Dealtfel și la bolnavii cu acidoză respiratorie prin insuficiență pulmonară cronică rinichii descarcă glucoză în circulația sistemică (1), iar în timpul inaniției prelungite jumătate din glucoza care intră în circulație este de proveniență renală (30).

Controlul gluconeogenezei renale, în opoziție cu cea hepatică, nu este corelat deci în condiții fiziologice cu necesitățile de glucoză ale organismului, ci cu starea echilibrului acido-bazic, gluconeogeneza renală din diverși intermediari ai ciclului Krebs fiind activată în acidozele respiratorii și metabolice, precum și în deplețiile de K^+ . Cercetările experimentale au dovedit de asemenea că gluconeogeneza hepatică era intensificată la animalele diabetice și în inaniție, indiferent dacă erau sau nu în acidoză, în timp ce gluconeogeneza renală era activată numai dacă animalele respective erau în acidoză (21). Deci capacitatea renală de a converti în glucoză numai substanțe acide, dar nu și pe cele neutre (fructoză, glicerol etc.), poate fi considerată ca unul din mecanismele neexcretorii prin care rinichiul intervine în reglarea echilibrului acido-bazic. În cadrul aceleiași funcții de corectare a pH, în alcaloze gluconeogeneza și recuperarea renală de HCO_3^- sînt diminuate, iar *in vitro* creșterea pH mediului de incubare activează transformarea glucozei și a glicerolului în acid lactic (31).

Capacitatea de gluconeogenază renală, ca dealtfel și cea hepatică, este limitată de prezența unor reacții „*pace-maker*” (26), catalizate de enzime tisulare cu activitate mai redusă (enzimele gluconeogenezei), printre care mai importante sînt: piruvatcarboxilaza (PC), fosfoenolpiruvatcarboxikinaza (PEPCK), fructozădifosfataza, glucoză-6-fosfataza. Inaniția, diabetul sau administrarea de glucocorticoizi activează aceste enzime atît în cortexul renal cît și în ficat, în timp ce acidozele metabolice și respiratorii, precum și deplețiile de K^+ intensifică doar activitatea enzimelor renale, dar nu și a celor hepatice (22).

Dintre enzimele gluconeogenezei cea mai importantă este PEPCK, prezentă numai în celulele tubilor proximali. O dovadă a importanței acestei en-

zime este faptul că acidozele stimulează gluconeogeneza renală numai din substraturile care sînt metabolizate în fosfoenolpiruvat și apoi generează oxaloacetat (glutamină, glutamat, α -cetoglutarat, succinat, lactat, piruvat etc.), dar nu și din acele substraturi care intră în căile gluconeogenezei deasupra fosfoenolpiruvatului (glicerol, fructoză) (7). Activarea enzimei PEPCK în acidoze se datorează conversiunii formei monomerice în forma dimerică activă, concomitent cu diminuarea ratei de degradare a enzimei, în timp ce glucocorticoizii activează PEPCK prin stimularea sintezei ei (18).

Gluconeogeneza renală depinde și de concentrația substanțelor în sângele care perfuzează rinichii, dovadă fiind faptul că *in vivo* producția renală de glucoză este mai mare în alcaloze decît în acidoze (cu toate că în alcaloze este activată PEPCK), datorită creșterii lactacidemiei care stimulează extracția renală de lactat și conversiunea acestuia în glucoză; același efect asupra gluconeogenezei renale exercită și creșterea concentrației plasmatice a glicerolului în timpul inanției.

În sfîrșit, gluconeogeneza renală este controlată și de anumiți factori care reglează transportul substraturilor în mitocondrii, printre care cAMP și hormonii care activează producerea acestui mesager intracelular (epinefrină, glucagon, parathormon) și care intensifică producția renală de glucoză din acele substraturi care sînt convertite în glucoză la nivel mitocondrial (glutamină, glutamat, α -cetoglutarat, succinat etc.), dar nu și din substraturile care sînt transformate în citoplasmă direct în oxaloacetat și apoi în glucoză (malat, fumarat) (38). Efectul stimulant al cAMP și al hormonilor care activează generarea acestuia este direct proporțional cu creșterea Ca^{2+} în mediul extracelular, producerea de glucoză din toate substraturile mențio-

nate crescînd prin creșterea concentrației Ca^{2+} de la 0 pînă la 2,5 mM. Poate că augmentarea concentrației Ca^{2+} în lichidele extracelulare să reprezinte o parte a mecanismului prin care acidozele stimulează gluconeogeneza renală, atît acidoza intracelulară cît și creșterea concentrației extracelulare a Ca^{2+} intensificînd pătrunderea glutaminei în mitocondriile renale, excreția netă de acizi și gluconeogeneza renală (12).

Gluconeogeneza renală este un alt aspect important al funcției de conservare a energiei și, în același timp, reprezintă unul din mecanismele principale prin care rinichiul contribuie la corectarea acidozelor.

Metabolismul lipidic

Lipidele reprezintă aproximativ 3% din greutatea umedă renală și 20% din cea uscată, componentul lipidic fundamental fiind fosfolipidele, a căror cantitate este totuși inferioară în rinichi față de alte țesuturi (structuri nervoase, pancreas etc.). S-a evidențiat existența unui gradient corticomedular al lipidelor totale, fosfolipidele fiind prezente în medulară în concentrație mai redusă decît în corticală (68% față de 83%) — fapt corelat cu suprafața totală mai mare a celulelor corticale renale și cu conținutul mai sărac al membranelor mitocondriale și al membranelor celulare în medulara renală —, în timp ce grăsimile neutre și colesterolul se află în concentrații inverse față de fosfolipide. Concentrația fosfolipidelor renale nu suferă modificări semnificative de la o zi la alta, dar acestea au un *turnover* foarte crescut, dovadă a unei activități funcționale importante încă incomplet studiată.

Principalele componente fosfolipidice renale sînt fosfatidilcolina (lecitina) și fosfatidiletanolamina (cefalina), iar în cantități mai mici se găsesc sfingomielină, fosfatidilinozitol, fosfatidil-



serină, poliglicerofosfatide și lizofosfatidiletanolamină. *Turnover*-ul diverselor fracțiuni fosfolipidice renale este diferit, sfingomielina fiind relativ inertă, fosfatidilcolina, avînd un fond metabolic de 4—5 ori mai mare, are o rată de metabolizare superioară celei a fosfatidilinozitolului, iar cel mai intens metabolizat este acidul fosfatidic — precursorul tuturor fosfolipidelor. Conținutul membranelor celulare renale în lizolecitină, care se modifică prin acilarea sau deacilarea acizilor grași liberi din constituția fosfatidilcolinei, cu stabilirea unui ciclu lecitină-lizolecitină, provoacă modificări ale permeabilității membranelor celulare și ale activității enzimelor din membrane, cu consecințe asupra cantității de substanțe solvite care se pierd sau se pompează la acest nivel. Fosfolipazele A, B și C, care deacilează fosfolipidele, probabil că dețin un rol important în reglarea permeabilității și a transportului transmembranar în celulele tubulare renale.

Acizii grași liberi (AGL), care s-a presupus că ar furniza prin oxidarea lor energia necesară funcțiilor renale, s-a dovedit mai recent că sînt răspunzători doar pentru producerea a 10—20% din producția renală de CO_2 . Aceste constatări subliniază importanța metabolizării neoxidative a AGL în rinichi și a participării lor la constituirea fondului de fosfolipide, esterii colesteroici și trigliceride, utilizați de către rinichi sau descărcați în sînge sub forma unor compuși esterificați. Deși concentrația plasmatică a AGL este foarte mică (0,5—1 mEq/l), reprezentînd doar 3—6% din totalul lipidelor, *turnover*-ul lor este foarte mare. În plasmă AGL se află în cea mai mare parte legați necovalent cu albumina, fracțiunea legată a AGL fiind în echilibru cu concentrația scăzută a AGL nelegați. Deoarece concentrația plasmatică a albuminei este menținută constantă *in vivo* la

aproximativ 1 mM, raportul AGL/albumină (0,5—1 pînă la 2—1) și, implicit utilizarea AGL ca substrat energetic, sînt reglate de către concentrația plasmatică totală a AGL.

AGL fiind legați de proteine nu filtrează glomerular și ca urmare ei ajung în celulele tubilor proximali pe la nivelul membranelor antiluminale, prin același mecanism care asigură și transportul altor acizi organici. S-a constatat chiar existența unei competiții între AGL și alți acizi organici pentru acest mecanism de transport, care realizează aportul substraturilor organice metabolizabile la nivelul situsurilor celulare unde are loc activarea sau utilizarea lor. Dar acest mecanism de transport se găsește numai în celulele tubilor proximali, iar utilizarea AGL are loc în toate segmentele nefronului, fiind încă necunoscute modalitățile de pătrundere a AGL în segmentele nefronice în care mecanismul respectiv lipsește.

În rinichi AGL sînt oxidați pînă la CO_2 doar în proporție de 5—10% din cantitatea extrasă, oxidarea lor fiind mai intensă în zona corticală decît în cea medulară și papilă, iar restul este rapid încorporat în fosfolipide, trigliceride, esterii colesteroici etc. Deci oxidarea AGL nu reprezintă sursa principală energetică a rinichiului, așa cum s-a presupus, ci alte căi neoxidative de metabolizare a AGL furnizează energia necesară reabsorbției tubulare a Na^+ , existînd o corelație bună între rata extracției renale de AGL și cea a reabsorbției Na^+ ; de asemenea, după administrarea unui natriuretic — clorotiazida —, s-a constatat că diminuarea reabsorbției Na^+ se însoțește de diminuări corespunzătoare ale utilizării renale de AGL. Dar, după cum se poate vedea mai departe, rinichiul utilizează ca sursă energetică pentru reabsorbția Na^+ și alte substraturi în afara AGL.

Metabolismul oxidativ renal în tulburările echilibrului acido-bazic

Metabolismul oxidativ renal fiind strâns corelat cu echilibrul acido-bazic, s-au studiat experimental modificările metabolice prezente în acidoze și alcaloze, prin determinarea producției de CO_2 din diverse substraturi marcate cu ^{14}C (glutamină, lactat, acizi grași liberi, citrat, glucoză etc.). La animalele studiate, sub narcoză ușoară, s-au cateterizat o venă renală și ureterul corespunzător și, după perfuzia substratului marcat izotopic, s-a calculat metabolismul oxidativ renal total, înmulțind valoarea fluxului sanguin renal (ml/min) cu diferența arterio-venoasă a CO_2 (mM/ml), obținându-se cantitatea totală de CO_2 produsă (mM/min). Metoda utilizată furnizează rezultate mult mai valoroase comparativ cu cele obținute prin studii pe cupe de rinichi incubate în medii cu pH diferit, sau provenite de la animale în acidoză sau alcaloză, deoarece rinichii își mențin activitățile funcționale și sînt supuși influențelor nervoase și umorale fiziologice (35).

Metabolismul glutaminei

Metabolismul oxidativ total al diverselor substraturi utilizate de către rinichi nu diferă în condiții de acidoză sau alcaloză, deoarece cea mai mare parte a consumului energetic se face pentru reabsorbția Na^+ din filtratul glomerular, care nu se modifică în tulburările echilibrului acido-bazic. Cu toate acestea proporția energiei totale provenite din oxidarea glutaminei este mai mare în acidoze (40%) decît în alcaloze (14,5%), deoarece extracția de glutamină din singele care perfuzează rinichiul este mult mai mare în acidoze ($27,7 \mu\text{M}/\text{min}$) decît în alcaloze ($8,04 \mu\text{M}/\text{min}$); de asemenea metabolizarea renală a glutaminei este intensificată, ca urmare a inducției en-

zimei PEPCK și a activării gluconeogenezei din glutamină, iar raportul dintre cantitatea de glutamină oxidată pînă la CO_2 și cea convertită în glucoză devine 5/1.

Doar cantități minime din glutamina extrasă ajung în singele venos renal ca glutamat sau aspartat, cea mai mare parte fiind convertită în α -cetoglutarat (care este apoi oxidat în proporție de 80% pînă la CO_2 și restul de 20% este transformat în glucoză) și NH_3 (care se elimină în cea mai mare parte în urină tamponînd excesul de protoni). Metabolismul oxidativ renal total fiind identic în acidoze și alcaloze înseamnă că reabsorbția tubulară a Na^+ nu necesită în mod obligatoriu glutamina ca sursă energetică, în acidoze rinichiul putînd consuma oricare alte substraturi în cantități izocalorice, iar în alcaloze utilizînd alte materiale energenetice.

Metabolismul lactatului

În contrast cu glutamina, lactatul furnizează prin oxidarea sa în alcaloze o cantitate dublă de energie (47,4%) față de cea eliberată în acidoze (22,4%), în condițiile în care metabolismul oxidativ renal total este similar. Această diferență se datorează concentrației diferite a lactatului în singele arterial, în alcaloze ($2,02 \mu\text{M}/\text{ml}$) și în acidoze ($1,14 \mu\text{M}/\text{ml}$), cantitatea de lactat extrasă și metabolizată de rinichi depinzînd de nivelul lactacidemiei. În acidoze nivelul scăzut al concentrației arteriale a lactatului condiționează extracției scăzute și procente mici de lactat metabolizat pînă la CO_2 , deoarece procentul de CO_2 provenit din lactat s-a dovedit a depinde liniar de cantitatea de lactat extrasă; în alcaloze situația se inversează. Hiperlactacidemia din alcaloze se datorează

intensificării glicolizei prin accelerarea etapei fosfofructokinazei, consecutiv diminuării concentrației intracelulare a H^+ (35).

Metabolismul acizilor grași liberi

Considerați de unii autori (29) (19) ca material energogenetic de majoră importanță pentru funcțiile renale, acizii grași liberi ar utiliza pentru oxidarea lor peste 65% din O_2 consumat de rinichi, cea mai mare contribuție avînd-o palmitatul (16). În experiențe în care s-a perfuzat palmitat, oleat sau stearat marcat s-a constatat că extracția acestor acizi grași liberi de către diverse țesuturi, inclusiv de către rinichi, este proporțională cu concentrația lor sanguină. Producția totală de CO_2 provenit din oxidarea palmitatului, stearatului și oleatului la ciinii în acidoză a reprezentat 21,7% din total, iar la animalele în alcaloză numai 16,3%. Rezultatele obținute dovedesc că acizii grași liberi nu sînt substratul predominant al metabolismului oxidativ renal, că palmitatul nu este singurul și nici cel mai important dintre acizii grași oxidați în rinichi și că acizii grași liberi nu reprezintă sursa predominantă a energiei consumată pentru reabsorbția tubulară a Na^+ .

Metabolismul citratului

Rinichiul, împreună cu ficatul și sistemul osos, sînt sediile principale ale utilizării citratului. În rinichi metabolizarea citratului fiind legată de reglarea echilibrului acido-bazic, rata excreției urinare de citrat diminuează în acidoze și crește în alcaloze. Diminuarea excreției de citrat, observată și în deplețiile de K^+ , în care există o alcaloză extracelulară dar cu acidoză intracelulară, dovedește că rata eliminărilor urinare de K^+ depinde în special de nivelul pH intracelular. La ciinele

normal oxidarea citratului contribuie cu aproximativ 15% la producția de CO_2 , valoare în exces față de cantitatea totală de citrat extrasă de rinichi, ceea ce dovedește că citratul injectat i.v. este transformat în ficat și rinichi în alte substraturi, care sînt apoi oxidate în rinichi împreună cu citratul injectat. Studii *in vitro* pe cupe de rinichi au demonstrat că numai 25–40% din citrat este oxidat pînă la CO_2 , restul fiind transformat în glucoză și alți produși încă neidentificați. În acidozele cronice extracția renală de citrat crește și concentrația citratului în țesutul renal scade cu 50%, ca urmare a intensificării utilizării acestui substrat cu 30%, iar în alcalozele cronice concentrația citratului în țesutul renal crește de 4 ori, iar oxidarea sa scade cu aproximativ 10%. În tulburările experimentale ale echilibrului acido-bazic s-a constatat că oxidarea citratului furnizează în acidoze 10,8% și în alcaloze 13,8% din totalul CO_2 produs de rinichi (35). Aceste modificări ale oxidării citratului în tulburările echilibrului acido-bazic sînt condiționate în mare parte de concentrația intracelulară a HCO_3^- , probabil prin reglarea transportului citratului prin membranele mitocondriale interne.

Metabolismul glucozei

Glucoza oxidată în rinichi furnizează o cotă importantă din totalul CO_2 produs și anume 19,8% în acidoze și 26,2% în alcaloze.

Rinichiul poate oxida și alte substraturi energogenetice (piruvat, α -cetoglutarat și alți intermediari ai ciclului Krebs), dar acestea fiind prezente în sînge în concentrații foarte mici, au și o contribuție redusă la totalul energiei produsă de rinichi; aceeași situație este valabilă și pentru palmitooleat, iar linoleatul și arahidonatul sînt în special utilizați pentru sinteza de li-

pide structurale și/sau ca material energogenetic.

Din aceste cercetări experimentale reiese că la cîinii în acidoză metabolismul oxidativ utilizează glutamină 40%, lactat 22%, acizi grași liberi 22%, citrat 11% și glucoză 20%, iar la animalele în alcaloză glutamina contribuie la metabolismul oxidativ cu 15%, lactatul cu 47%, acizii grași liberi cu 16%, citratul cu 14% și glucoza cu 26%. Deoarece cantitatea de Na^+ re-

absorbită din tubi nu diferă în alcaloze și acidoze apare cu claritate că rinichiul, pentru a-și procura energia necesară reabsorbției Na^+ , poate oxida diferite substraturi. Nu există deci un combustibil preferențial pentru energogeneza renală, proporția mare de glutamină oxidată în acidoze fiind legată de amoniogeneză, iar utilizarea crescută a lactatului în alcaloze fiind consecința creșterii lactacidemiei.

Bibliografie selectivă

1. ABER, G.M., MORRIS, L., HOUSLEY E. — *Nature (Lond.)*, 1966, 212, 1589.
2. ADAM, W., SIMPSON, D.P. — *J. clin. Invest.*, 1974, 54, 165.
3. ALOIA, J.F. — *J. Lab. clin. Med.*, 1973, 82, 809.
4. BERNANKE, D., EPSTEIN, F.A. — *Amer. J. Physiol.*, 1965, 208, 541.
5. BLAU, E., MICHAEL, A.F. — *J. Lab. clin. Med.*, 1971, 77, 97.
6. BOURDEAU, J.E., CHEN, E., CARONE, F.A. — *Amer. J. Physiol.*, 1973, 225, 1 399.
7. BOWMAN, R.H. — *J. biol. Chem.*, 1970, 245, 1 604.
8. BURLINGTON, H., CRONKITE, E.P., REINCKE, V., ZANJANI, E.D. — *Proc. nat. Acad. Sci. (N.Y.)*, 1972, 69, 3 547.
9. CAHILL, G.F. — The Role of the Kidney in the Regulation of Protein Metabolism. In: „Mammalian Protein Metabolism“ (sub red. Munro, N. H.), Academic Press, New York—Londra, 1970, p. 599.
10. CHINARD, F.P., TAYLOR, W.R., NOLAN, M.F., ENNS, T. — *Amer. J. Physiol.*, 1959, 196, 535.
11. CHOW, A.Y.M., DRUMMOND, K.N. — *Lab. Invest.*, 1969, 20, 213.
12. COHEN, J.J., KAMM, D.E. — Renal Metabolism in Relation to Renal Function, in The Kidney (sub red. Brenner, B.M., Rector, F.C.), W.B. Saunders Comp., Philadelphia—Londra—Toronto, 1976, p. 126—215.
13. COHEN, J.J., NIETO, M. — Renal Metabolism of Substrates in Relation to Renal Function. In: „Handbook of Physiology“ (sub red. Berliner, R.W. și Orloff, J.), American Physiological Society, Washington, 1973, p. 909.
14. CURTHOYS, N.P., GODFREY, S.S. — Properties of Rat Kidney Glutaminase Enzymes and Their Role in Renal Ammoniogenesis. In: „Renal Metabolism in Relation to Renal Function“ (sub red. Schmidt, A., Dubach, U.C.), Hans Huber Publ., Berna—Stuttgart—Viena, 1976, p. 346.
15. CURTHOYS, N.P. LOWRY, O. — *J. biol. chem.*, 1973, 248, 162.
16. DIES, F., HERRERA, J., MATOS, M., AVELAR, E., RAMOS, G. — *Amer. J. Physiol.*, 1970, 218, 405.
17. FISCHER, W., MANZ, F., SCHÄRER, K. — Renal Substrate Uptake. Oxygen Consumptions and Gluconeogenesis at Low Temperature. In: „Renal Metabolism in Relation to Renal Function“ (sub red. Schmidt, U., Dubach, U.C.), Hans Huber Publ., Berna—Stuttgart—Viena, 1976, p. 26.
18. FLORES, H., ALLEYNE, G.A.O. — *Biochem. J.*, 1971, 123, 35.
19. GOLD, M., SPITZER, R.J. — *Amer. J. Physiol.*, 1964, 206, 153.
20. HOWARD, C.F., ANDERSON, L. — *Arch. Biochem. Biophys.*, 1967, 118, 332.
21. KAMM, D.E., CAHILL, G.F. — *Amer. J. Physiol.*, 1969, 216, 1 207.
22. KAMM, D.E., STROPE, G.L. — *Metabolism*, 1974, 23, 1 073.
23. KEFALIDES, N. A., FORSELL-KNOTT, L. — *Biochim. Biophys. Acta*, 1970, 203, 62.
24. KOVACEVIC, Z. — *Biochem. J.*, 1971, 125, 757.
25. KRAMER, K., THURAU, K., DEETJEN, P. — *Arch. ges. Physiol.*, 1960, 271, 782.
26. KREBS, H.A. — *Proc. roy. Soc. Biol. (Lond.)*, 1963, 159, 145.

27. LEE, J.L., VANCE, V.L., CAHILL, G.F. — *Amer. J. Physiol.*, 1962, 203, 27.
28. MICHAEL, A.F., BLAU, E., VERNIER, R.L. — *Lab. Invest.*, 1970, 23, 649.
29. NIETH, H., SCHOLLMEYER, P. — *Nature (Lond.)*, 1966, 209, 1 244.
30. OWEN, O.E., FELIG, P., MORGAN, A.P., WAHREN, J., CAHILL, G.F. — *J. clin. Invest.*, 1969, 48, 574.
31. PASHLEY, D.H., COHEN, J.J. — *Amer. J. Physiol.*, 1973, 225, 1 519.
32. PILKINGTON, I.A., O'DONOVAN, D.J. — *Amer. J. Physiol.*, 1971, 220, 1 634.
33. PITTS, R.F., DAMIAN, A.C., MACLEOD, M.B. — *Amer. J. Physiol.*, 1970, 219, 584.
34. PITTS, R.F., PILKINGTON, I.A., DE HAAS, J.C.M. — *J. clin. Invest.*, 1965, 44, 731.
35. PITTS, R.F. — *Physiology of Kidney and Body Fluids*, ed. a III-a. Year Book Medical Publ. Inc., Chicago, 1974, p. 259—270.
36. RASKIN, P., SIPERSTEIN, M.D. — *J. Lipid. Res.*, 1974, 15, 20.
37. REINECKE, R.M. — *Amer. J. Physiol.*, 1943, 140, 276.
38. ROOBOL, A., ALLEYNE, G.A. — *Biochem. J.*, 1973, 134, 157.
39. STROBER, W., WALDMANN, T.A. — *Nephron*, 1974, 13, 35.
40. VAN SLYKE, D.D., RHOADES, C.P., HILLER, A., ALVING, A.S. — *Amer. J. Physiol.*, 1934, 109, 336.
41. WALDMANN, T.A., STROBER, W., MOGIELNICKI, R.P. — *J. clin. Invest.*, 1972, 51, 2 162.
42. WALKER, W.G., HULTER, H.N. — *Tr. Amer. clin. Climat. Ass.*, 1969, 81, 174.
43. WOCHNER, R.D., STROBER, W., WALDMANN, T.A. — *J. exp. Med.*, 1967, 126, 207.

Variațiile cantitative și calitative ale urinei sînt rezultatul integrării rinichilor în cadrul mecanismelor sistemice de menținere a homeostaziei volumului lichidelor organismului (izovolemia), a presiunii lor osmotice (izotonia), a concentrației unor electroliți (izoionia) și a reacției chimice (izohidria). Aceste variații adaptative se datorează intervenției unor mecanisme complexe umorale și nervoase, acționînd simultan sau succesiv într-o perfectă corelație, unele intrarenale altele extrarenale.

Autoreglarea irigației renale

Autoreglarea irigației renale, caracterizată prin faptul că variațiile presiunii arteriale sistemice cuprinse între 100 și 200 mm Hg nu influențează semnificativ fluxul sanguin renal (FSR), rata filtrării glomerulare (RFG) și deci nici fracția filtrată (FF), reprezintă un mecanism intrinsec extrem de important pentru asigurarea funcționalității renale fără modificări, în prezența unor fluctuații tensionale obișnuite în condiții fiziologice (a se vedea și capitolul „Irigația renală”). Scăderile presiunii arteriale sistemice sub 100 mm Hg se însoțesc de scăderi ale RFG, dar FF scade mai rapid, dovedind că FG diminuează mai repede decît FSR pentru că ΔP (diferența transmembranară dintre presiunile hidrostatice intracapilară și intracapsulară) nu mai este menținut constant și de aceea pre-

siunea efectivă de filtrare scade rapid. Creșterile presionale peste 200 mm Hg se însoțesc de creșterea RFG, care se instalează însă mai lent decît creșterea FSR și, ca urmare, FF scade progresiv. Autoreglarea irigației renale menține deci constant ΔP , între anumite limite de variații ale presiunii arteriale sistemice, prin modificări corespunzătoare ale tonusului și rezistenței arteriolelor glomerulare, scăderea presiunii sistemice diminuează rezistența arteriolelor aferente concomitent cu creșterea mai puțin intensă a rezistenței arteriolelor eferente, iar creșterea presiunii arteriale sistemice mărește rezistența arteriolelor aferente (22). Mecanismele acestor modificări hemodinamice intrarenale sînt încă insuficient cunoscute, factorii nervoși nu par să participe deoarece autoreglarea este prezentă și în cazul rinichiului denervat și/sau transplantat, sistemul renină-angiotensină probabil că intervine, dar rolul său nu este încă bine precizat, cel mai probabil fiind că autoreglarea irigației renale este rezultatul unui reflex autonom miogen al peretelui arterial.

Echilibrul glomerulo-tubular

Echilibrul glomerulo-tubular este un alt mecanism intrinsec de reglare care definește corelațiile morfo-funcționale dintre filtrarea glomerulară și funcțiile tubulare sau, cu alte cu-

vinte, raporturile dintre capacitatea de filtrare a glomerulului și capacitatea tubului respectiv de a reabsorbi anumiți constituenți ai filtratului. Deși corelațiile dintre glomerul și tubul său sînt fundamentale pentru înțelegerea funcționalității nefronului ca o unitate coordonată și nu ca rezultat al unor mecanisme care acționează asupra unor segmente distincte ale nefronului, cunoștințele actuale asupra acestor corelații sînt încă lacunare, iar mecanismele care stau la baza acestui *feedback* tubulo-glomerular sînt în mare parte ipotetice. Se pot defini două niveluri ale echilibrului glomerulo-tubular și anume unul proximal și celălalt distal.

— Echilibrul glomerulo-tubular proximal este definit de adaptarea perfectă a activității de reabsorbție a tubului proximal (RP) față de filtrarea glomerulară (FG) prin intermediul fracției filtrate (FF), orice modificare a FF însoțindu-se de modificări corespunzătoare ale RP. Mecanismele acestei adaptări sînt încă controversate, unii autori susținînd intervenția unui hormon ipotetic, iar alții influențe fizico-chimice sanguine consecutive procesului filtrării glomerulare, singele care a străbătut capilarele glomerulare și a pierdut aproximativ 1/5 din volumul său (FF) avînd alte valori presionale. Într-adevăr în rețeaua capilarelor peritubulare presiunea hidrostatică este inferioară celei coloidosmotice, diferențele fiind cu atît mai mari cu cît rata filtrării glomerulare este mai ridicată, fapt care va influența rata reabsorbției active

din tubul proximal a Na^+ , Ca^{2+} , H_2PO_4^- , HCO_3^- etc.

Echilibrul glomerulo-tubular distal constă în adaptarea filtrării glomerulare față de compoziția urinei din tubul distal și în special față de conținutul în Na^+ (și Cl^-), creșterea cantității de Na^+ (și Cl^-) diminuînd RFG și invers. Mecanismul acestei adaptări, care tinde să limiteze pierderile hidrosaline din organism, are la bază activarea sistemului renină-angiotensină, consecutivă stimulării celulelor maculei dense de către concentrația crescută a Na^+ (și Cl^-) și/sau de hiperosmolalitatea urinei din tubul distal. Posibilitatea activării intrarenale a angiotensinei II, sugerată de prezența enzimei de conversie în endoteliul vascular și în „marginea în perie” a celulelor tubului proximal, a condus la ipoteza că angiotensina II activată intrarenal ar acționa ca un hormon local, modificînd tonusul arteriolelor glomerulare și reabsorbția tubulară (70).

În diverse stări patologice se pot instala dezechilibre glomerulo-tubulare prin modificări cantitative și/sau calitative ale filtrării glomerulare și mai ales ale reabsorbției tubulare, consecutive unor alterări hemodinamice și/sau ale compoziției biochimice a plasmei, care acționează asupra diferitelor segmente ale nefronului fie direct, declanșînd intrarea în activitate a mecanismelor intrarenale de reglare (sistemul renină-angiotensină etc.), fie mobilizînd mecanisme extrarenale umorale și/sau nervoase.

Mecanismele umorale de reglare

Mecanismele umorale sînt considerate de cei mai mulți autori că dețin importanța majoră în reglarea renală, deoarece abolirea influențelor nervoase prin denervare sau transplantare nu alterează funcțiile principale ale rinichiului.

Sistemul renină-angiotensină

Formațiunile care alcătuiesc aparatul juxtaglomerular sintetizează renina — o enzimă proteolitică specifică —, iar aceasta declanșează o cascadă de procese enzimatice care

au ca rezultat producerea angiotensinei II, cel mai puternic vasoconstrictor natural și cel mai activ stimulator al secreției corticosuprarenaliene de aldosteron. Conform concepției clasice renina scindează hidrolitic o α_2 -globulină de proveniență hepatică — angiotensinogenul —, rezultând angiotensina I, care suferă o nouă acțiune hidrolitică, sub acțiunea enzimei de convertire, generând angiotensina II, ce dispare apoi rapid din sânge (timpul de înjumătățire 1—2 minute), atât ca urmare a degradării de către un grup de enzime denumite angiotensinaze, cât și consecutiv sechestrării în patul vascular al unor țesuturi. Cercetările recente au demonstrat încă să această concepție este foarte

tică și tisulară, iar cascada de procese enzimatice declanșată de renină s-a dovedit a fi mult mai complexă, fiind urmată de generarea mai multor peptizi, dintre care unii dotați cu acțiuni fiziologice; de asemenea s-a dovedit existența unor activatori și inhibitori enzimatici naturali ai secreției de renină și ai generării de angiotensină. Astfel s-a ajuns la noțiunea de sistem renină-angiotensină (SRA) constituit din substratul reninic plasmatic (angiotensinogenul), renina și enzima de convertire, angiotensinele I, II și III, activatorii și inhibitorii reninei și angiotensinazele, care hidrolizează angiotensinele cu generarea de alți oligopeptizi (fig. 18).

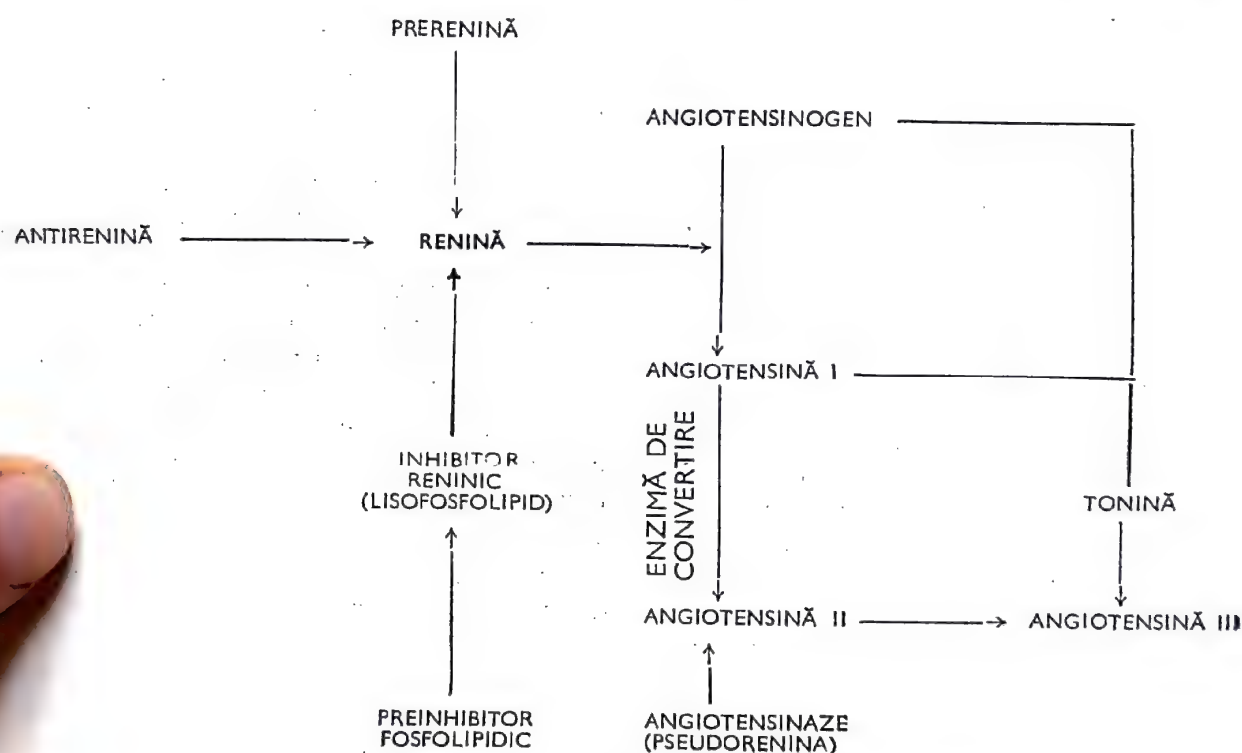


Fig. 18 — Organizarea sistemului renină-angiotensină.

simplistă (18). Astfel studiile efectuate în vederea elucidării acțiunilor fiziologice ale reninei și a precizării rolului său în patogenia hipertensiunilor arteriale au evidențiat existența mai multor forme de renină plasma-

Substratul reninic plasmatic

Substratul reninic plasmatic (angiotensinogenul) este o glicoproteină prezentă în fracțiunea α_2 -globulinică a plasmei și în limfă. Scăderea con-

concentrației plasmatice a acestei fracțiuni după hepatectomie și după perfuzia ficatului cu puromicină — inhibitor al sintezelor proteice — a demonstrat că substratul reninic este sintetizat în ficat. Cercetările recente au evidențiat diferențe structurale ale substratului reninic (SR) la diverse specii animale. Astfel, din plasma de porc s-au izolat mai multe forme de SR, având aceeași greutate moleculară (58 000), dar cu conținut diferit de glucozamină, acid sialic și hexoză neutră; SR izolat din plasma de oaie are greutate moleculară 52 000, iar cel izolat din plasma umană, purificat până la stadiul de proteină unică omogenă, are greutatea moleculară 40 000 și structură aminoacidică diferită de aceea a SR din plasma de porc (26).

Sub acțiunea tripsinei asupra SR din plasma de cal s-a obținut un tetradecapeptid (TDP), ca urmare a ruperii legăturii esterice dintre hidroxilul serinei peptidului și carboxilul argininei sau lizinei din molecula SR. Acest tetradecapeptid are următoarea secvență aminoacidică:

Asp-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Leu-Val-Tir-Ser-P.

Deși SR din plasma umană nu a fost încă degradat până la TDP și ca atare nu se cunoaște structura sa aminoacidică, deoarece renina generează aceeași angiotensină I ca și la porc și la cal, se admite că porțiunea esențială a moleculei SR uman trebuie să fie similară cu cea de la aceste animale.

Tetradecapeptidul este hidrolizat de renină care, rupind legătura peptidică dintre cele două molecule de lizină, generează angiotensina I. Generarea de angiotensină I prin acțiune hidrolitică asupra TDP generează și pseudorenina, enzimă prezentă în toate țesuturile — la șobolan predominant în glandele salivare, splină și timus

— avind pH optim de acțiune 4,5, dar, ca urmare a concentrației sale crescute, putind acționa și la pH neutru. Această enzimă hidrolizează numai TDP purificat și de aceea acțiunea ei în plasmă este minimă, deoarece TDP plasmatic este însoțit de un inhibitor care îl protejează de acțiunea pseudoreninei, dar nu și de aceea a reninei.

SR din plasma umană este activat numai de către renina omologă și cea din plasma primatelor, în timp ce SR din plasma de șobolan este activat și de către renina umană, fiind constituit din două forme, prima (40% din total) activabilă numai de către renina omologă și cealaltă (60%) activată atât de renina omologă cit și renine heterologe. Din plasma de porc s-au izolat de asemenea mai multe forme de SR și anume o formă majoră (A) și două forme minore (B și C), ambele cu câte două subtipuri, forma A și subtipurile C fiind glicoproteine cu structură biochimică similară. Toate aceste multiple forme de SR sînt hidrolizate de renină și generează angiotensină I, dar la concentrații diferite. Cinetica reacției unui preparat foarte purificat de renină de porc cu TDP și cu substratul A purificat este remarcabil de asemănătoare, funcția reziduiului proteic mare fiind probabil de a proteja SR de angiotensinaze sau de pseudorenină.

Concentrația plasmatică a SR este diferită la diversele specii animale, la om în condiții obișnuite variază între 600—900 ng/ml, dar în anumite condiții fiziologice sau patologice poate atinge valori de câteva ori mai mari, nivelul plasmatic fiind reglat prin modificările ratei sintezei hepatice și nu prin cele ale utilizării. Concentrația SR este crescută în sarcină (ca urmare a excesului de estrogeni), în hipoxia severă, hipertensiuni maligne, nefrectomie bilaterală și consecutiv excesului de hormoni glucocor-

ticoizi și este diminuată în ciroze hepatice, după hipofizectomie și supra-renalectomie bilaterală.

Renina

Renina este o enzimă proteolitică specifică, cu greutate moleculară aproximativ 40 000, punct izoelectric 5,25, pH optim de acțiune 5,5, secretată în special de către rinichi și în cantități minime — obișnuit neimportante fiziologic — de către numeroase alte structuri extrarenale.

Renina renală este secretată de către celulele aparatului juxtaglomerular și mai ales de către celulele granulate juxtaglomerulare, răspunzătoare pentru aproximativ 90% din totalul reninei secretate. Studii histologice au arătat că în citoplasma acestor celule apar corpusculi sferici de secreție cu aspect electronomicroscopic dens, relativ omogen, eozinofil, care conțin proteine, lipide și glucide și în special glico- și mucoproteine. Apăruiți inițial la nivelul cisternelor aparatului Golgi, corpusculii sferici au diametrul cuprins între 50 și 400 mμ și constau dintr-o matrice fin granulată, înconjurată de o membrană simplă. Ulterior dimensiunile corpusculilor cresc, atingând diametrul de 800 mμ, matricea lor devine mai compactă, iar periferic apar delimitați de un strat electrotransparent. În continuare diametrul ajunge la 120 Å, matricea se fragmentează și devine granulată și eozinofilă ca urmare a încărcării cu lipide, iar în final suferă o involuție precoce, matricea se fragmentează, la fel ca și componentele cristaline eozinofile. Granulele conțin renină, numărul lor în celulele juxtaglomerulare crescând în condiții însoțite de hipersecreție de renină și diminuând în condiții inverse. Granule similare celor din celulele juxtaglomerulare, dar având un aspect mai omogen, au fost descrise

și în celulele maculei dense și ale tubulilor distali.

Din rinichiul diverselor specii animale s-a extras renină, care însă nu a putut fi purificată din cauza mării ei instabilități. Purificarea reninei umane ridică probleme și mai grele, deoarece sinteza renală este redusă și de calitate proastă (78).

Cercetările efectuate la om asupra concentrației reninei plasmatice, apreciată pe baza capacității de a genera angiotensină (activitatea reninică plasmatică — ARP), au dus la concluzia că rinichiul are o secreție reninică de fond în medie de 9 ± 7 ng/l/min (9), sau de $13,7 \pm 1,8$ ng/l/min (61) și o secreție de necesitate stimulată de diversele mecanisme care vor fi prezentate mai departe. S-a demonstrat și existența unui ritm secretor circadian, cele mai scăzute valori plasmatice ale reninei fiind prezente între orele 12 și 18 și cele mai ridicate între orele 0 și 6 (62).

Variațiile activității reninice a plasmei trebuie reinterpretate pe baza datelor recente care au demonstrat existența în plasmă a unui număr mai mare de renine (renina mare, renina mică, prorenina, renina mare mare, renina activă, renina inactivă etc.), precum și a mai multor izoenzyme, unele de proveniență renală, altele secretate în alte organe (glande submaxilare, creier, suprarenale, hipofiză, epifiză, complexul utero-placentar etc.). Din rinichiul de porc s-au izolat 4 renine, dintre care formele A și D au acțiune mai puternică asupra SR comparativ cu formele B și C (79). Cromatografia pe coloană de celuloză a evidențiat la om două forme majore și două minore, primele dând prin fracționare cîte 3 componente și secunde 5 componente, toți avînd aceeași greutate moleculară (39 500), dar capacități diferite de a hidroliza TDP sau SR.

Problema purificării reninei s-a complicat și mai mult în ultimii ani ca

urmare a descoperirii în plasmă, în rinichi și alte țesuturi, a reninelor inactive. Astfel în rinichi s-a demonstrat prezența unui precursor relativ inactiv al reninei, denumit prorenină sau renină mare, cu greutate moleculară de aproximativ 60 000 care, sub acțiunea unor proteaze celulare specifice (catepsine?), se transformă în forma activă a reninei cu greutate moleculară de aproximativ 40 000. Prorenina ar fi prezentă și în plasmă, concentrația sa la subiecții normali fiind variabilă între 1—3 ng/ml/oră angiotensină I. Pornind de la constatarea că stocarea plasmei timp de 3 zile la temperaturi scăzute mărește de câteva ori ARP (68), s-a preconizat existența în plasmă și țesuturi a unor forme inactive de renină, dintre care unele se activează prin stocare, altele sub acțiune enzimatică (tripsină, pepsină) sau prin acidifiere, iar altele nu se activează. Asemenea renine cu greutate moleculară mare, evidențiate în extractele renale și în lichidul amniotic, suferă o diminuare a greutății moleculare în cursul activării, fapt interpretat ca o dovadă că sînt constituite din renină activă și o proteină inhibitoare, care nu s-a stabilit dacă este o proteină specifică avînd funcții fiziologice, sau doar un grup de proteine cu caracteristici hidrofobe și inhibitoare prezente în extractele tisulare (53). Alți autori susțin însă că activarea nu este consecința denaturării unui inhibitor prin stocarea sau acidifierea plasmei, ci a conversiunii proreninei în renină activă (74). În sfîrșit, alții susțin că renina cu greutate moleculară mare, activată prin acidifiere și a cărei greutate moleculară nu se modifică prin activare, ar fi prezentă în plasmă numai în cazul unor leziuni renale (tumori Wilms) și nu ar exista în plasma umană normală (20). Aceste rezultate dovedesc complexitatea studiului reninei și explică incapacitatea actuală a preci-

zării rolului ei în patogenia hipertensiunilor arteriale.

Secreția de renină și generarea de angiotensină sînt controlate de mulți factori inhibitori. Astfel din rinichi s-a izolat un fosfolipid care *in vivo*, în mari cantități, blochează răspunsul presor al reninei. Acest fosfolipid, după unii autori cu structură fosfatidiletanolaminică, derivat probabil al prostaglandinelor secretate de medulara renală (meduline), este prezent în rinichi sub formă inactivă de preinhibitor și este activat hidrolitic de către fosfolipaza A. Renina este inhibată și de α_1 -antitripsina plasmatică, hemoglobină și lanțurile ei α și β , heparină, bilă și o serie de proteine și peptide; de asemenea pepstatinul, un pentapeptid N-acilat (acid izovaleril-1-valil-1-valil-4-amino-3-hidroxi-6-metil-heptanoic) izolat din actinomicete, deși nu este un inhibitor specific, deoarece acțiunea sa se exercită asupra tuturor proteazelor acide, inhibă renina cu predilecție, dovadă că și renina ar fi o protează acidă.

Anticorpii antirenină, care se fixează selectiv la nivelul granulelor din celulele juxtaglomerulare și diminuează efectele presoare ale reninei endogene și exogene, s-au dovedit activi numai față de reninele analoge. Experimental s-a arătat că aproximativ 50% din renina plasmatică este inactivată în 30 minute de către ficat, sugerînd participarea ficatului insuficient în patogenia anumitor forme de hipertensiune arterială, ipoteză care nua fost însă confirmată de cercetările efectuate la bolnavi cu hipertensiune reno-vasculară și esențială.

Angiotensinele I, II și III

Angiotensinele I, II și III sînt oligopeptizi generați în diverse etape ale cascadei enzimatice a sistemului renină-angiotensină.

Angiotensina I, rezultată ca urmare a acțiunii reninei și poate și a pseudo-reninei asupra TDP plasmatic, este un decapeptid cu activitate intrinsecă redusă, avînd următoarea secvență aminoacidică:

Asp-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Phe-His-Le

Angiotensina I este rapid hidrolizată de către *enzima de convertire* (EC 3, 4, 14, 1), glicoproteină legată de membrana celulară, prezentă în plasmă, rinichi, endotelii vasculare și în diverse organe (stomac, ileon, colon, pancreas, testicul, uter, miocard, creier, hipofiză etc.), cu greutate moleculară de la aproximativ 129 000 la 480 000 (27) și pH optim de activitate 7,25—7,30. Enzima de convertire este o peptidildipeptidază care desprinde hidrolitic un dipeptid (His-Leu) din capătul N-terminal al angiotensinei I, rezultînd octapeptidul angiotensină II.

În condiții obișnuite cea mai mare parte a conversiunii are loc probabil atunci cînd sîngele străbate plămîinii, deoarece aceste organe conțin o enzimă mai activă decît cea plasmatică, realizînd procesul de convertire în numai 3—8 minute, în timp ce enzima plasmatică are nevoie de 45 minute. Din plămînul de porc și din fracțiunea globulinică a plasmei umane s-a izolat o enzimă denumită kininază II, care inactivează bradikinina prin clivarea legăturii Pro-Phe și desprinderea unui dipeptid (Phe-Arg), care în cercetările ulterioare s-a dovedit a fi identică cu enzima de convertire (27). Deși activitatea enzimei de convertire este redusă în rinichi, fiind răspunzătoare doar pentru aproximativ 2% din totalul convertirii — fapt interpretat ca o măsură de protecție a rinichiului față de acțiunea vasoconstrictoare extrem de puternică a angiotensinei II — prezența enzimei în endoteliul vascular și în „marginea în perie” a celulelor tubului contort proximal permite ipoteza activării intrarenale a angiotensinei II și a acțiunii sale ca un

hormon local atît asupra arteriolelor glomerulare cît și asupra epiteliului tubular (70).

Legătura Phe-His a tetradecapeptidului și a angiotensinei I poate fi hidrolizată și de către tonină, o enzimă

prezentă în submaxilara șobolanului, producînd direct angiotensină II (10).

Efectele angiotensinei II sînt de scurtă durată, octapeptidul activ dispărînd rapid din sînge, *clearance*-ul său metabolic fiind de $2,23 \pm 0,36$ l/min. Angiotensina II este inactivată sub acțiunea unor peptidaze lipsite de specificitate, prezente în plasmă și țesuturi, denumite angiotensinaze. Din plasmă s-au izolat două aminopeptidaze (A_1 și A_2) și o endopeptidază (B), iar în diverse țesuturi și în special în rinichi, ficat și intestin există ambele tipuri de proteaze. Sub acțiunea acestor enzime octapeptidul activ este transformat în hepta-, hexapentapeptide etc., pierzîndu-și concomitent acțiunile fiziologice. În hepatopatii și mai ales în cirozele hepatice s-a demonstrat o creștere a activității angiotensinazelor (în special a formei A_1), iar în sarcină și mai ales în trimestrul ultim, precum și în diverse tipuri etiologice de șoc (hemoragic, endotoxemic etc.) crește activitatea angiotensinazei A_2 .

Cercetări recente au atras atenția în special asupra heptapeptidului (des-Asp¹)-angiotensină II, denumit încă și angiotensina III, care rezultă din angiotensina II ca urmare a desprinderii acidului aspartic terminal sub acțiunea unei aminopeptidaze, existînd și o cale alternativă prin acțiunea enzimei de convertire asupra nonapeptidului (des-Asp¹)-angiotensină I (16).

Angiotensina III, acționînd asupra unor receptori angiotensinici, similar cu angiotensina II, exercită acțiuni asemănătoare acesteia atît cantitativ cît și calitativ asupra arteriolelor renale, în timp ce la nivelul arteriolelor

periferice angiotensina II se dovedește a avea o acțiune presoare de două ori mai puternică. În schimb, angiotensina III este un stimulant al secreției de aldosteron mai puternic decât angiotensina II, unii autori susținând chiar că, în timp ce octapeptidul intervine în reglarea presiunii sanguine sistemice, heptapeptidul ar fi agentul stimulator fiziologic al secreției de aldosteron, corticosuprarenala conținând cantități mari de angiotensinaze N-terminal, care pot transforma local angiotensina II în angiotensină III. Deși concentrația plasmatică a angiotensinei III nu a fost încă stabilită este probabil că acest peptid, activat local, tisular, sub acțiunea angiotensinazelor N-terminal, este un mediator activ al sistemului renină-angiotensină la nivelul receptorilor corticosuprarenalieni, ai musculaturii vaselor renale și ai celulelor juxtaglomerulare (28).

Mecanismele de reglare a secreției de renină

Sintetizată în cea mai mare parte în celulele mioepiteliale ale aparatului juxtaglomerular și accesoriu în celulele maculei dense și ale lacisului, renina este descărcată în sânge, în special în lumenul arteriolei aferente și în limfă. Mecanismele care controlează sinteza și descărcările de renină sînt multiple, complexe și încă insuficient elucidate. Cercetările clinice și experimentale au demonstrat existența a 3 mecanisme activatoare și anume: stimularea unor receptori specifici intrarenali, stimularea nervilor adrenergici ai rinichiului și anumiți agenți umorali (epinefrina și norepinefrina, concentrația Na^+ și a K^+ , bradikinina etc.), precum și a unor influențe umorale inhibitoare (angiotensina II, ADH etc.).

Cantitatea de renină descărcată în circulație este deci rezultatul influențelor integrate ale acestor diverse mecanisme antagoniste.

Receptorii intrarenali

Receptorii intrarenali, prezenți atît în arteriola aferentă și stimulați de variațiile hemodinamice, cît și la nivelul maculei dense și stimulați de modificări ale cantității de sodiu și/sau de osmolalitatea urinei tubulare, dețin un rol fundamental în controlul descărcărilor de renină.

Baroreceptorii intravasculari au fost postulați ca urmare a cercetărilor efectuate de către Goldblatt (1934), care a demonstrat că după constricția unei artere renale se instalează o hipertensiune permanentă, atribuită descărcărilor crescute de renină determinate de ischemia renală. Ipoteza ischemică nu a fost confirmată, reducerea saturației în O_2 a singelui care perfuzează rinichiul de la 96% la 56% (79), respirarea unui aer cu 7—8% O_2 și 5% CO_2 (40) sau perfuzia renală cu sânge venos (12) nefiind urmate de descărcări de renină și de modificări ale presiunii arteriale sistemice. Cercetări efectuate pe rinichiul izolat de ciine (48), au arătat că scăderea presiunii pulsului determină descărcări de renină, același efect avînd și constricția aortei deasupra arterelor renale, deși reducerea presiunii de perfuzie a rinichiului era prea mică pentru a provoca modificări ale fluxului sanguin renal (79). Constricția venei renale care reducea fluxul sanguin renal cu 50% nu mărea descărcările de renină, în schimb, acestea creșteau ca rezultat al compresiunii renale cu un oncometru, deși nu se produceau modificări ale fluxului sanguin renal. Aceste rezultate au dovedit că ischemia renală nu este necesară pentru producerea descărcărilor de renină.

Constatarea degranulării celulelor juxtaglomerulare ca urmare a creșterii presiunii de perfuzie a rinichiului izolat, a sugerat ipoteza că celulele situate în pereții arteriolei aferente ar avea funcția de receptori de distensie, influențînd rata descărcărilor

de renină în funcție de gradul lor de întindere (89). Existența receptorilor intravasculari de distensie a fost demonstrată pe un model experimental în care s-a exclus activitatea maculei dense prin blocarea filtrării glomerulare ca urmare a clampării ureterelor, iar influențele catecolaminice au fost înlăturate prin suprarenalectomie bilaterală și denervare renală. Pe acest model experimental hemoragia și constricția aortică deasupra arterelor renale a provocat creșteri semnificative ale ARP, concomitente cu degranularea celulelor juxtaglomerulare (6).

Cercetările efectuate pe rinichiul izolat de cîine confirmă existența receptorului vascular stimulat de modificările presiunii de perfuzie a rinichiului, prin faptul că descărcările de renină se amplifică consecutiv obstrucției ureterale (67) și diminuează, pînă la nivelul celor din perioada de control, ca rezultat al creșterii suplimentare a presiunii arteriale normale (46). Pe rinichiul izolat s-a constatat de asemenea că presiunile de perfuzie peste 150 mm Hg deprimă descărcările de renină, în timp ce scăderile nivelului presiunii de perfuzie sub 50 mm Hg le stimulează (38). Aceste constatări au demonstrat că variațiile presiunii intraluminale în arteriola aferentă influențează receptorii de distensie din regiunea celulelor juxtaglomerulare, care, la rîndul lor, controlează descărcările de renină.

Excluderea funcțională a receptorului intravascular prin perfuzia prealabilă de papaverină — alcaloid vasodilatator prin relaxarea mușchiului neted din pereții arteriolari și blocant al autoreglării inigației renale prin acțiune relaxantă asupra arteriolelor aferente — abolește descărcările de renină consecutive hemoragiilor acute pe modelul experimental al rinichiului denervat și nefiltrant (98) și diminuează semnificativ descărcările la cîinii cu constricție cronică a cavei toracice. Papaverina nu acționează toxic asu-

pra celulelor juxtaglomerulare, dovadă fiind faptul că injectată în artera principală a unui rinichi denervat dar filtrant nu împiedică descărcările importante de renină după hemoragii acute. La cîinii cu constricția cavei toracice papaverina blochează însă descărcările de renină, atît pe rinichiul nefiltrant, cît și pe cel intact, concomitent cu creșterea fluxului sanguin renal și diminuarea rezistenței vasculare renale (99). La animalele în depleție sodată și cu rinichi denervat injectarea intrarenală de papaverină a provocat o diminuare de 85% a secreției de renină, cu scăderea concomitentă a rezistenței vasculare renale, în timp ce la animalele normale injectarea de papaverină nu a modificat nici secreția de renină și nici rezistența vasculară renală. Aceste cercetări atestă de asemenea existența receptorului intravascular renal cu sediul la nivelul arteriolei aferente (101).

Modificările fluxului sanguin renal influențează de asemenea descărcările de renină. Experimental s-a arătat că reducerea presiunii de perfuzie renală de la 140 la 100 mm Hg nu a influențat distribuția intrarenală a fluxului sanguin și nici descărcările de renină, datorită intervenției mecanismelor de autoreglare, în timp ce scăderea presiunii la 75 mm Hg, concomitent cu devierea sîngelui dinspre corticală spre medulara rinichiului, a provocat și descărcări reninice. Modificări similare ale distribuției intrarenale a fluxului sanguin și ale descărcărilor de renină au fost produse și prin creșterea presiunii venoase renale la 20—50 mm Hg (47). Aceste rezultate concordă cu existența unui gradient al localizării reninei, enzima fiind prezentă în concentrații maxime în cortexul extern și scăzînd apoi progresiv spre medulară (72).

Viscozitatea sanguină modifică de asemenea descărcările reninice, cercetările experimentale evidențiînd creșteri ale descărcărilor de renină și vaso-

dilatație renală consecutiv creșterii hematocritului. Probabil că viscozitatea sanguină crescută amplifică scăderea presională la trecerea din artera principală în arteriolele aferente, reducând astfel presiunea intraluminală, ceea ce are ca urmare dilatația arteriolei aferente și, consecutiv scăderii gradientului presional transmural, activarea descărcărilor de renină (59).

Stimularea receptorului intravascular renal, urmată de descărcări reninice, poate fi realizată de variații factori, printre care: modificările presiunii (distensiei) intravasculare și ale presiunii transmurale în arteriolele aferente, precum și ale tensiunii celulelor aparatului juxtaglomerular (55), activitatea nervilor simpatici care reglează tonusul arteriolelor renale, factorii miogenici intrinseci (dovadă fiind autoreglarea renală) și, în sfârșit, alterările componentelor elastice ale peretelui vascular. Dar și dilatația arteriolelor renale consecutivă constricției aortei suprarenale, deși provoacă doar modificări minime sau chiar indecelabile ale FSR ca urmare a autoreglării prin dilatația arteriolelor aferente, stimulează descărcările de renină (în aceste experiențe neputând fi exclusă participarea maculei dense) (79). Stimularea receptorului vascular renal explică descărcările crescute de renină prezente în diverse afecțiuni: insuficiența cardiacă congestivă dreaptă și stângă, ciroza hepatică, stenoza arterei renale, hipertensiunea, hemoragia, depleția sodată cronică, expansiunea volemică etc. (19).

Chemoreceptorii, situați la nivelul maculei dense, sînt stimulați de anumite variații ale compoziției ionice a lichidului din tubii distali și modifică descărcările de renină, fie prin influențarea activității celulelor aparatului juxtaglomerular, fie sintetizînd renină. Celulele maculei dense se află în imediata apropiere a celulelor juxtaglomerulare, de care sînt separate printr-o membrană bazală incompletă

și posedă un aparat Golgi în partea lor bazală, sugerînd existența unor strînse corelații între aceste două tipuri celulare. Prin studii histochimice s-a evidențiat o bună corelație între activitatea enzimei glucoză-6-fosfatdehidrogenază din celulele maculei dense, cantitatea de renină renală și granularitatea celulelor juxtaglomerulare la șobolani menținuți pe regim carentat în sodiu, la cei cu hipertensiune experimentală și la cei adrenalectomiizați. La șobolani, la care celulele maculei dense sînt mai apropiate de arteriola eferentă și de celulele mezangiale, s-a sugerat că scăderea concentrației Na^+ în lichidul tubular și/sau a volumului lichidian tubular ar slăbi contactul celulelor maculare cu cele ale arteriolei aferente, avînd ca rezultat descărcarea de renină din celulele juxtaglomerulare (5).

Microperfuziile retrograde ale maculei dense cu soluții de NaCl au fost urmate de creșterea ARP și, consecutiv creșterii tonusului arteriolei aferente, de diminuarea RFG (86) (87). Hipernatremia și hiperkaliemia diminuează descărcările de renină numai pe rinichiul normal, în care lichidul tubular încărcat de Na^+ sau K^+ ajunge în contact cu celulele maculei dense și deci nu influențează descărcările reninice pe rinichiul nefiltrant (93).

Natura stimulilor care acționează asupra celulelor maculei dense este încă neclarificată. Blocarea de către diuretice a descărcărilor de renină provocate de constricția aortei a fost interpretată ca o dovadă a importanței încărcării cu Na^+ a lichidului din tubii distali, diureticele crescînd conținutul sodat al lichidului tubular inhibă descărcările de renină (94). Alte cercetări experimentale au arătat că în timpul diurezei cu manitol secreția de renină crește paralel cu scăderea concentrației și a încărcării sodate a lichidului din tubul distal (25). Constatarea unor descărcări crescute de renină în nume-

roase situații clinice și experimentale în care sînt diminuate eliminările urinare de sodiu (deplețiile de volum și de sodiu, insuficiența cardiacă congestivă, constricția cavei toracice, stenoza arterei renale, hipertensiunile etc.), pledează de asemenea pentru ipoteza că diminuarea încărcării cu Na^+ și, consecutiv, a osmolalității lichidului tubular reprezintă stimulul biochimic al celulelor maculei densa.

Dar cercetările de diureză osmotică au arătat că eliberarea de renină este inhibată atât de soluțiile de NaCl cît și de cele de manitol, deși primele realizează creșterea și secunde scăderea osmolalității lichidului din segmentul inițial al tubului distal, iar perfuziile tubulare cu soluții de NaCl , glucoză sau manitol, deși măresc încărcarea cu Na^+ la nivelul maculei densa, nu provoacă creșterea concentrației Na^+ în lichidul tubular, ci uneori chiar scăderea ei (32). Ca urmare, s-a emis ipoteza că stimulul maculei dense declanșator al descărcărilor de renină ar fi reprezentat de creșterea concentrației sau doar a cantității de Na^+ ajunsă la nivelul tubului distal. Această ipoteză este sprijinită și de faptul că injectarea retrogradă de soluții sodate izotone sau hipertone în porțiunea inițială a tubului distal provoacă diminuarea rapidă a diametrului tubular pînă la colabare, modificare atribuită reducerii RFG consecutivă descărcărilor de renină din celulele juxtaglomerulare și a activării locale, de angiotensină II, cu efect vasoconstrictor puternic pe arteriolele aferente. Răspunsul tubular este specific ionului Na , fiind absent sau mult diminuat la animalele în depleție sodată și neputînd fi provocat prin perfuzie de soluții de manitol sau de clorură de colină. În același sens pledează și constatarea că ARP crește după furosemid și acid etacrinic, diuretice care acționează în special asupra ramurii ascendente a ansei Henle inhibînd reabsorbția Na^+ și astfel mărin

centrația Na^+ la nivelul tubului distal, dar nu și după clorotiazidă care acționează asupra nefronului distal (15). Cercetările în care s-au studiat variațiile secreției de renină și ale ARP în sângele venei renale ca urmare a injectării i.v. de acid etacrinic în timpul ocluziei ureterale și după re-permeabilizarea conductului, au arătat că ocluzia mărește de 4—5 ori secreția de renină și de peste două ori ARP, iar acidul etacrinic nu modifică nici unul din acești parametri. Înlăturarea ocluziei ureterale după injectarea acidului etacrinic nu influențează secreția de renină în primele 5 minute, dar ulterior la 12,5 și 27 minute nivelul foarte ridicat anterior scade, atîngînd valori duble față de cele din perioada de control, în timp ce ARP rămîne crescută. Disocierea netă între modificările secreției de renină și ARP din sângele venei renale este consecința creșterii concentrației Na^+ în lichidul tubular care scaldă celulele maculei dense după ridicarea ocluziei ureterale (29). Pe rinichiul izolat de cîine creșterea cu 20 mEq/l a Na^+ plasmatic este urmată de amplificarea cu cel puțin 50% a descărcărilor de renină. Pe același model experimental inhibiția prin ouabaină a ATP-azei $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -dependentă, urmată de blocarea transportului tubular al Na^+ , determină creșterea descărcărilor de renină. Excitarea electrică a nervilor renali pe fondul administrării de ouabaină este urmată constant de diminuarea descărcărilor reninice, subliniind importanța proceselor membranare în eliberarea reninei în sânge (37).

Cercetările menționate anterior au dus la preconizarea unui „natriostat tubular” (88), constituit de către celulele maculei densa, care funcționează ca niște osmoreceptori, fiind influențate de variațiile osmolalității și, respectiv, ale concentrației Na^+ în lichidul tubular și, la rîndul lor, controlînd rata descărcărilor de renină din celulele aparatului juxtaglomerular. S-a suge-

rat mai recent (88) că celulele maculei dense ar răspunde doar la prezența concomitent crescută a Na^+ și a Cl^- , deoarece perfuziile tubulare măresc activitatea secretorie a celulelor juxtaglomerulare numai dacă lichidul de perfuzie conține ambii ioni. Deoarece în anumite condiții experimentale descărcările de renină se produc foarte rapid după începutul perfuziei saline, este probabil că ele sînt rezultatul activării reninei dintr-un precursor și nu al sintezei enzimice *de novo*.

Divergențele privind efectul stimulant al concentrațiilor scăzute sau crescute de Na^+ asupra descărcărilor de renină probabil că sînt rezultatul condițiilor experimentale, deoarece s-a constatat că perfuzia ansei Henle cu soluții saline izotone este urmată de concentrații variate ale Na^+ în lichidul care ajunge în porțiunea inițială a tubului distal, concentrații dependente de rata perfuziei. Cercetările efectuate pe rinichiul izolat, precum și numeroase argumente clinice pledează pentru ipoteza că stimulul fiziologic al chemoreceptorilor maculari este diminuarea concentrației (sau a încărcării) sodate a lichidului ajuns în tubii distali.

Variațiile K^+ influențează de asemenea descărcările renale de renină, hiperkaliemia sau perfuzia în artera renală de soluții hiperkalienice diminuând rata descărcărilor. Mecanismul de acțiune al K^+ nu este cunoscut, dar ar putea consta fie în modificarea încărcării cu Na^+ la nivelul maculei dense, consecutiv alterării reabsorbției Na^+ în tubul proximal, fie într-o acțiune directă asupra celulelor juxtaglomerulare, reprezentată de stabilizarea membranelor granulelor ce conțin renină sau de alterarea unui ipotetic factor de eliberare a reninei (75).

Concentrația Ca^{2+} în lichidul tubular reprezintă de asemenea un stimul al celulelor maculei dense și deci un factor de control al descărcărilor de

renină. Astfel mărirea ratei de perfuzie a ansei Henle determină diminuarea RFG pe modelul nefronului unic — indice al descărcărilor de renină și al generării de angiotensină II — numai dacă în lichidul de perfuzie se află și ioni de calciu; de asemenea adăugarea de CaCl_2 în singele utilizat pentru perfuzia rinichiului izolat este urmată de creșterea eliberării de renină în singele eferent (42). Aceste cercetări aduc dovadă că concentrația Ca^{2+} la nivelul nefronului distal reprezintă o componentă importantă a unui mecanism de *feedback* macula densa — glomerul.

Importanța relativă a maculei dense în cadrul mecanismelor descărcării de renină este încă insuficient lămurită, după unii autori această funcție intervenind doar în cazul unor presiuni joase de perfuzie (7), în timp ce alții preconizează intervenția ei în ischemiile renale și în deplețiile sodate (88). Prin micropuncții s-a constatat că în timpul ischemiei renale concentrația Na^+ în lichidul din partea inițială a tubului distal a crescut de la 55 la 150 mEq/l, concomitent cu creșterea de 3—8 ori a activității reninice în aparatul juxtaglomerular și cu diminuarea RFG, iar în cazul deplețiilor sodate nu s-a produs creșterea concentrației Na^+ în lichidul din ansa ascendentă și din tubii distali, probabil din cauza creșterii sensibilității maculei dense la Na^+ tubular.

Deși rolul maculei dense în controlul descărcărilor de renină este încă insuficient precizat, s-a preconizat existența unui mecanism intrarenal de *feedback* între macula densa, celulele juxtaglomerulare și glomerul, în sensul că macula densa, percepend anumite modificări în compoziția sau fluxul lichidului tubular distal, modifică prin intermediul descărcărilor de renină din celulele juxtaglomerulare rata activării locale de angiotensină II, care, la rîndul ei, producînd constricția ar-

teriolei aferente, modifică presiunea în capilarele glomerulare și rata filtrării, iar scăderea consecutivă a cantității de Na^+ care ajunge la nivelul maculei dense completează ansa de *feedback* negativ. Această ipoteză se bazează în special pe cercetări efectuate pe modelul nefronului unic, care au arătat că perfuzia retrogradă a maculei dense cu soluții clorurosodice izotone sau hipertone stimulează descărcările de renină din aparatul juxtaglomerular, iar perfuzia unui inhibitor al angiotensinei II blochează apariția efectului glomerular (76). Pe același model experimental s-au demonstrat și corelațiile dintre rata filtrării glomerulare și rata fluxului prin nefronul distal, cele mai importante modificări ale presiunii din capilarele glomerulare fiind constatate atunci când rata de perfuzie a ansei Henle a fost cuprinsă între 15–35 ml/min, în timp ce reducerea fluxului în ansă sub acest nivel nu a influențat presiunea intracapilară glomerulară (76). Alți autori nu recunosc existența acestui mecanism de *feedback* între macula densa și glomerul, bazându-se pe constatarea că autoreglarea nu se modifică prin întreruperea fluxului de lichid la nivelul maculei dense.

Inervația extrinsecă a rinichiului

Rinichiul primește o foarte bogată inervație vegetativă, predominant adrenergică, ce intervine în diverse condiții fiziologice și mai ales patologice în controlul descărcărilor de renină. Cercetările electronomicroscopice recente au evidențiat prezența a numeroase fibre simpatice amielinice, având vezicule cu miez dens (conținut catecolaminic), asociate arteriolelor glomerulare, iar prin tehnici de histochimie s-a demonstrat prezența de fibre adrenergice în pereții arteriolelor juxtaglomerulare în contact intim cu celulele juxtaglomerulare granulate și cu ce-

lulele maculei dense și fibre adrenergice și colinergice în contact cu membrana bazală a tubilor proximali și distali.

Relațiile anatomice strânse între terminațiile vegetative intrarenale și diverse părți componente ale nefronului reprezintă dovada influențelor nervoase directe asupra acestor structuri.

Stimularea electrică a nervilor renali este urmată de descărcări de renină, a căror intensitate este mai puternică atunci când se efectuează pe fondul unei hipotensiuni în artera renală. Descărcările de renină au loc și atunci când stimularea se face cu o frecvență joasă, care nu influențează rata filtrării glomerulare sau presiunea de perfuzie renală (51) (44) și este prezentă și pe modelul experimental al rinichiului nefiltrant sau al rinichiului perfuzat anterior cu papaverină (45), deci, în absența modificărilor presiunii sanguine sau ale concentrației Na^+ la nivelul maculei dense. Blocarea nervilor renali prin anestezie locală și ganglioplegicele abolesc descărcările posthemoragice de renină, atunci când hemoragia a fost de mică amploare și nu a produs modificări ale fluxului sanguin renal sau ale presiunii de perfuzie renală, în schimb, nu împiedică descărcările de renină în cazul unor hemoragii masive (17); de asemenea denervarea renală diminuează, dar nu abolește, descărcările reninice provocate prin depleție sodată indusă de diuretice mercuriale sau furosemid (103). Aceste rezultate dovedesc că descărcările reninice posthemoragice și prin depleție sodată sînt doar parțial mediate de nervii renali.

Denervarea renală provoacă după 1–3 săptămîni diminuarea cu 40% a granulațiilor din celulele juxtaglomerulare (90) și a conținutului renal de renină (83). În schimb, rinichiul transplantat atât la animal cît și la om nu prezintă modificări ale răspunsului reninic la depleția sodată (11),

iar la clinii cu constricție cronică a cavei toracice și ascită denervarea cronică bilaterală a rinichilor reduce cu 50% nivelul reninei plasmatică, care rămâne totuși de 8 ori superior celui normal și de aceea retenția sodată se menține (99).

Cercetările de stimulare sau abolire a inervației renale dovedesc că nervii simpatici ai rinichiului dețin un rol important în producerea descărcărilor de renină, dar în același timp demonstrează că lipsa influențelor simpatică poate fi rapid compensată și, de aceea, în anumite cazuri denervările renale cronice nu se însoțesc de alterări ale descărcărilor de renină.

Descărcările de renină sub influența stimulării simpaticului se suprapun peste ritmul de bază al ARP, care este independent de postură și de activitate și au loc în trecerea la ortostatism, întoarcere laterală a capului, efort, expunere la frig etc. Stimularea vagală determinată prin distensia atrilor, în special a celui drept, diminuează ARP tot pe calea nervilor simpatici ai rinichiului, sugerând intervenția posibilă a unor receptori de distensie atriali și cardiopulmonari în controlul descărcărilor de renină. Vagotomia bilaterală diminuează descărcările de renină și mărește osmolalitatea urinei, modificare abolită de hipofizectomia acută și atribuită descărcărilor de ADH (crescute după vagotomie), care, la rândul lor, diminuează secreția de renină (77). În sfârșit, menționăm că stimularea unor diverse regiuni ale creierului activează descărcările de renină și sint urmate de creșteri ale presiunii arteriale sistemice, iar perfuzia ventriculocisternală la ciinele în narcoză cu un LCR având conținut scăzut de Na^+ provoacă descărcări de renină și diminuează extracția renală de sodiu (64). Aceste rezultate dovedesc integrarea mecanismului reninic în cadrul reglării homeostaziei tensionale și a echilibrului hidro-salin (fig. 19).

Cercetări mai recente au adus date importante pentru aprofundarea corelațiilor dintre sistemul vegetativ simpatic și descărcările de renină. Astfel, s-a dovedit că perfuziile i.v. sau intrarenale de epinefrină și norepinefrină produc descărcări de renină, la fel ca și hipoglicemia insulinică ce provoacă descărcări catecolaminice, iar la pacienții cu feocromocitom — tumoare care descarcă continuu sau periodic catecolamine în circulația sistemică — ARP este crescută. De altfel s-a constatat prin studii *in vitro* că atât epinefrina cât și norepinefrina stimulează producerea de renină de către celulele renale. Acțiunea stimulantă a norepinefrinei s-ar exercita direct asupra celulelor juxtaglomerulare, deoarece pe modelul experimental al rinichiului nefiltrant — în care este exclusă funcțional macula densa — efectul stimulator al norepinefrinei nu este abolit prin perfuzia prealabilă de papaverină, care blochează receptorul vascular renal și care abolește efectul epinefrinei, dovadă că acțiunea acesteia din urmă este consecința constricției arteriolelor renale (45). În același sens pledează și constatarea că norepinefrina mărește secreția de renină a rinichiului izolat și atunci când vasoconstricția renală este prevenită prin fenoxibenzamină (95).

Dopamina stimulează de asemenea descărcările de renină, existând în rinichi receptori dopaminergici a căror stimulare determină descărcări reninice, cu toate că substanța mărește atât presiunea arterială sistemică cât și fluxul sanguin renal (39).

Cercetări efectuate pe rinichiul nefiltrant perfuzat anterior cu papaverină, deci cu ambii receptori intrarenali excluși funcțional (100), au demonstrat că stimularea nervilor renali produce încă descărcări de renină, dovedind că nervii renali simpatici acționează direct asupra celulelor juxtaglomerulare (45). Existența unor receptori adrenergici pentru eliberarea reni-

nei este dovedită prin blocarea acestor descărcări ca răspuns la diverse diuretice (diazoxid, acid etacrinic, teofilină) și la ortostatism prin propranolol (β -blocant) și fentolamină (α -blocant) (97). Faptul că atât α -cît și

le potențează răspunsul, a dus la concluzia că descărcările reninice sub influența catecolaminelor eliberate de către terminațiile adrenergice intrarenale sînt mediate de un receptor β -adrenergic (2), localizat probabil la

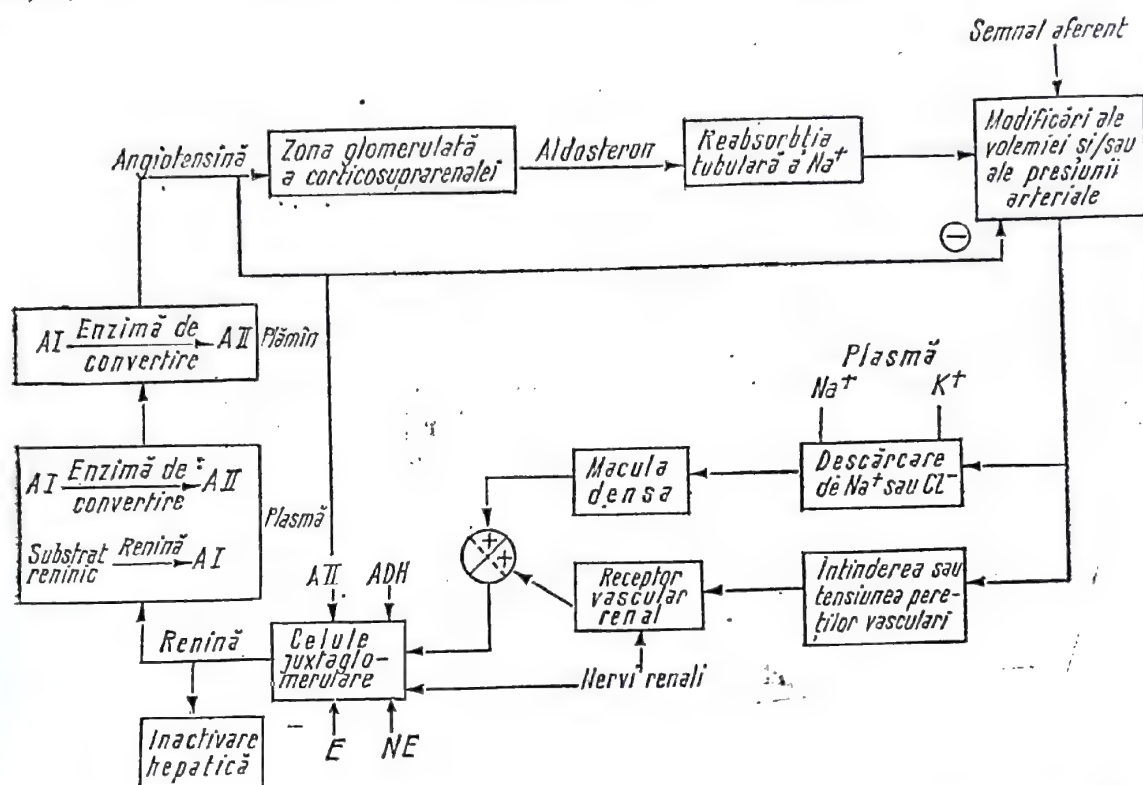


Fig. 19 — Diagrama mecanismului de feedback negativ implicat în controlul eliberării reninei.

AI — angiotensină I; AII — angiotensină II; AC — enzimă de conversie; E — epinefrină; NE — norepinefrină (după Davis și Freeman, 1976).

β -blocantele împiedică descărcările de renină produse obișnuit sub acțiunea norepinefrinei, a izoproterenolului (activatorul clasic al receptorilor β -adrenergici) și a cAMP sugerează că mediatorul intracelular al catecolaminelor ar fi cAMP, iar blocanții adrenergici ar inactiva renina la un nivel superior producerii cAMP, probabil în interiorul celulei și nu la nivel membranal. De altfel cAMP stimulează sinteza de renină și *in vitro* (63).

Constatarea că diverși stimuli care activează descărcările de renină nu mai acționează după propranolol, în timp ce fenoxibenzamina (blocant ireversibil al receptorilor α -adrenergici)

nivelul membranelor celulelor juxtaglomerulare. S-a demonstrat însă că blocarea β -receptorilor adrenergici cu propranolol nu împiedică descărcările de renină după furosemid, sau după constricția acută a arterei renale și după constricția cronică a cavei toracice, ceea ce dovedește existența și a altor căi nonadrenergice de eliberare a reninei din celulele juxtaglomerulare.

Anumiți agenți umorali

Anumiți agenți umorali (peptidele mici, variațiile concentrației unor ioni, anumiți hormoni, prostaglandinele etc.)

influențează de asemenea descărcările de renină prin mecanisme variate.

Peptidele mici

Peptidele mici (angiotensina II, ADH, bradikina etc.) exercită influențe diferite asupra descărcărilor de ADH. Astfel angiotensina II, injectată i.v. în doze care nu influențează presiunea arterială, diminuează ARP la om, același efect avînd și ADH, care inhibă descărcările crescute de renină consecutive scăderii presiunii de perfuzie a rinichiului. Deoarece pe rinichiul nefiltrant atît angiotensina II cît și ADH injectate direct în artera renală, în doze mici fiziologice, care nu influențează fluxul sanguin și nici presiunea arterială, diminuează descărcările de renină, se admite că aceste peptide mici acționează direct asupra celulelor juxtaglomerulare, acțiune verificată de altfel și *in vitro* (63). Cercetări recente (28) au demonstrat că și angiotensina III injectată în artera renală produce o scădere importantă a secreției de renină și a fluxului sanguin renal, în timp ce la cîinii în depleție sodată atît angiotensina II cît și angiotensina III au diminuat secreția de renină, dar nu au influențat fluxul sanguin renal, probabil din cauză că sensibilitatea vaselor renale la angiotensine este redusă din cauza blocării receptorilor specifici de către angiotensina endogenă.

Concentrațiile plasmatice ale unor ioni

Concentrațiile plasmatice ale unor ioni (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} etc.) influențează de asemenea descărcările reninice. Corelația inversă dintre concentrația plasmatică a Na^+ și ARP este bine cunoscută, fiind dovedită de numeroase cercetări experimentale și clinice. Această corelație poate fi însă mascată de modificările de volum ale lichidelor din organism, expansiunea volumului lichidelor extracelulare diminuînd

ARP și în prezența scăderii natriemiei, iar diminuările de volum avînd efecte inverse asupra ARP.

Concentrația plasmatică a K^+ exercită efecte asemănătoare cu Na^+ asupra descărcărilor de renină, hiperkalemia diminuînd ARP, iar hipokalemia determinînd creșterea ei. Perfuzia de KCl în artera renală a rinichiului nefiltrant nu a modificat rata descărcărilor de renină, demonstrînd că efectul inhibitor reninic al K^+ nu se datorează acțiunii ionului asupra receptorului vascular sau asupra irigației renale și nici acțiunii directe asupra celulelor juxtaglomerulare, ci probabil se realizează prin intermediul celulelor maculei dense (75). S-a sugerat că K^+ ar inhiba reabsorbția proximală a Na^+ crescînd astfel concentrația de Na^+ la nivelul maculei dense și inhibînd descărcările reninice (92), mecanism contestat de alți autori.

Concentrația plasmatică a Ca^{2+} se află în relații inverse cu rata descărcărilor de renină. Perfuzia intrarenală de CaCl_2 diminuează activitatea reninică a singelui venos renal, fără a influența presiunea arterială, FSR sau RFG, dar stimulează eliminările urinare de Na^+ și Ca^{2+} (50), în timp ce încărcarea cronică cu calciu, deși mărește excreția urinară de calciu, nu influențează ARP și nici conținutul renal în renină (50). Cercetări foarte recente sugerează că descărcarea de renină este controlată de concentrația Ca^{2+} din celulele secretoare, la rîndul ei, dependentă de gradientul Na^+ de o parte și de cealaltă a membranei celulare, prezența Na^+ extracelular fiind necesară pentru menținerea nivelului scăzut al Ca^{2+} în interiorul celulelor secretoare (7).

Concentrația plasmatică a unor hormoni

Concentrația plasmatică a unor hormoni intervine în controlul descărcărilor de renină. Astfel, estrogenii stimu-

lează sinteza hepatică a angiotensinogenului, acțiune care explică creșterea ARP în timpul sarcinii, iar contraceptivele orale, care măresc constant concentrația plasmatică a angiotensinogenului, provoacă în aproximativ jumătate din cazuri și creșterea ARP. Același efect stimulator îl exercită și progesteronul — dar nu prin creșterea angiotensinogenului —, dovadă fiind creșterea ARP din faza luteală a ciclului și diminuarea ei la femeile cu insuficiență luteinică.

Efectele ACTH și glucocorticoizilor asupra descărcărilor de renină sînt încă insuficient precizate. Se cunoaște că ACTH și situațiile stresante care produc descărcări de corticotropină măresc ARP, probabil, prin acțiune directă asupra celulelor juxtaglomerulare, iar glucocorticoizii diminuează ușor și inconstant ARP la pacienții cu depleție sodată sau cu aldosteronism primar. Acțiunea aldosteronului asupra descărcărilor de renină nu se exercită direct, ci prin intermediul

variațiilor volemiei. În sfîrșit, adrenalectomia diminuează concentrația plasmatică a angiotensinogenului, care este readusă la normal atît de cortizol cît și de deoxicorticosteron.

Corelațiile descărcărilor de renină cu eritropoietina sînt încă insuficient studiate. Astfel, deși frecvent s-a notat coexistența creșterii granulațiilor din celulele juxtaglomerulare cu creșterea concentrației plasmatică a eritropoietinei, mecanismele de eliberare ale reninei și eritropoietinei sînt diferite (34). Mai recent s-a demonstrat că hipoxia mărește sinteza atît a angiotensinogenului cît și a eritropoietinei, creșterea ulterioară a eritropoietinei fiind precedată de creșterea ARP. S-a preconizat chiar că sistemul renină-angiotensină ar controla sinteza de eritropoietină, deoarece s-a arătat că la șobolanii în hipoxie injecția de renină stimulează sinteza eritropoietinei (35).

În tabelul I sînt sintetizați factorii care influențează activitatea reninică a plasmiei.

TABELUL I

FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ NIVELUL RENINEI
(REPRODUS DUPĂ N. M. KAPLAN, 1977) (49)

- | | |
|--|---|
| <p>I. Scăderea ARP</p> <p>A. Expandarea volumului lichidian:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) încărcare cu sare, 2) exces de mineralocorticoizi, 3) insuficiență renală. <p>B. Diminuarea activității sistemului nervos simpatic:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) disfuncția vegetativă (autonomă), 2) tratament cu blocante adrenergice (rezerpină, metildopa, guanetidină, clonidină etc.), 3) tratament cu β-blocați adrenergici (propranolol). <p>C. Încărcarea potasică.</p> <p>D. Diminuarea capacității de sinteză reninică (boli renale).</p> | <p>— stări edematoase cronice (ciroze, nefroze),</p> <p>— ortostatism.</p> <p>B. Scăderea perfuziei renale:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) terapie cu vasodilatatoare periferice (hidralazină, prazosină, diazoxid). 2) ischemie renală (hipertensiune renovasculară); <p>C. Creșterea activității sistemului nervos vegetativ simpatic (efort, stres, hipertiroidism etc.).</p> <p>D. Hipokaliemia.</p> <p>E. Creșterea substratului reninic:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) graviditate, 2) terapie estrogenică. <p>F. Secreția autonomă de renină — tumori reninosecretante</p> |
| <p>II. Creșterea ARP</p> <p>A. Contractarea volumelor lichidiene:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) deprivarea sau pierderi de sare, 2) diminuarea volumului plasmatic efectiv. <p>— terapie diuretică,</p> | <p>III. Variații ale ARP:</p> <p>A. Fluctuații spontane și ritmul circadian.</p> <p>B. Ciclul menstrual.</p> |

Acțiunile fiziologice ale SRA

Acțiunile fiziologice ale SRA sînt multiple și complexe și au probabil ca efector principal angiotensina II, ceilalți peptizi rezultați prin hidroliza SR fiind unii lipsiți de activitate (angiotensina I), alții încă insuficient studiați (angiotensina III). Numeroase cercetări experimentale și clinice au precizat că angiotensina II acționează asupra diverselor organe și sisteme, în special asupra arterelor periferice contribuind la menținerea presiunii arteriale, asupra corticosuprarenalei stimulînd secreția de aldosteron, asupra centrului setei controlînd aportul de apă, asupra arteriolelor renale și aparatului juxtaglomerular, modulînd hemodinamica renală direct și prin intermediul descărcărilor de renină etc. (28).

Efectele angiotensinei II asupra celulelor țintă se exercită direct și/sau indirect, prin intermediul descărcării unor mediatorii neuromorali. Efectele directe, probabil cele mai importante, sînt rezultatul interacțiunii angiotensinei cu receptorii specifici prezenți pe membranele celulelor țintă. Deși receptorii angiotensinici nu au fost încă izolați, cercetările experimentale efectuate cu diverse țesuturi țintă (mușchi neted, țesut glandular, celule vegetative etc.) sugerează existența mai multor tipuri de receptori, explicînd probabil și efectele diferite ale angiotensinei asupra diverselor structuri. Astfel, pe mușchiul neted angiotensina II determină apariția de potențiale de membrană simultane cu contracția sau o depolarizare gradată, relativ proporțională cu efectul contractil, efect — cel puțin parțial — independent de modificările potențialului membranar și de aceea considerat chiar ca un epifenomen. Efectul contractil asupra musculaturii netede nu are loc în absența Ca^{2+} , angiotensina mărinde conținutul celular în Ca^{2+} prin mobilizarea ionului din membranele celulare. Asupra celulelor medulosupra-

renaliene *in vitro* angiotensina acționează asupra unor receptori, diferiți de cei colinergici, determinînd depolarizarea membranelor și descărcarea de catecolamine, efect care necesită de asemenea prezența Ca^{2+} , iar asupra celulelor corticosuprarenaliene angiotensina II acționează mărinde concentrația intracelulară a cAMP, concomitent cu creșterea sintezei hormonale. În sfîrșit, neurohipofiza eliberează în mod specific ADH sub influența angiotensinei II, efect mediat de asemenea de către cAMP (37).

Acțiunile cele mai importante ale angiotensinei II (și III) se exercită asupra hemodinamicii și asupra secreției corticosuprarenaliene de aldosteron. Angiotensina II determină creșterea presiunii arteriale sistemice, justificînd denumirea de hipertensină, sub care este desemnată de unii autori. Efectul presor este rezultatul acțiunii angiotensinei asupra cordului, dar mai ales asupra arterelor periferice. Cercetările *in vitro* sau pe preparatul cord-pulmon au demonstrat că angiotensina II exercită o slabă acțiune inotrop pozitivă, Na^+ și Ca^{2+} —dependentă, rezultatele pe animalul intact fiind mai puțin clare datorită interferenței cu alte acțiuni cardio-vasculare. Prin intermediul formațiunilor adrenergice intracardice și al eliberării de catecolamine din terminațiile simplice miocardice, angiotensina produce efecte cronotrop pozitive și, cu toate acestea, la animalul intact determină obișnuit bradicardie reflexă, ca urmare a hipertensiunii sistemice. Cercetări efectuate la om au demonstrat că angiotensina deprimă debitul cardiac, datorită bradicardiei. Concluzia acestor rezultate este că răspunsul presor al angiotensinei este aproape exclusiv datorat acțiunii vasopresoare, angiotensina fiind cel mai puternic vasoconstrictor natural, la greutate egală fiind de 4—8 ori mai activă decît norepinefrina. Efectul presor al angio-

tensinei se datorează mai ales constricției vaselor de rezistență precapilare, dar intensitatea constricției variază pe diverse teritorii vasculare și chiar pe diverse segmente ale aceluiași vas, datorită probabil, densității diferite a receptorilor angiotensinici. Sub efectul angiotensinei unele artere răspund prin constricție urmată de relaxare, chiar în prezența octapeptidului activ (arterele musculaturii scheletice, subcutanate, mezenterice, coronare, cerebrale etc.), altele printr-o constricție prelungită, care se menține atît timp cît persistă concentrația crescută de angiotensină (aorta) și altele sînt relativ insensibile (arterele renale de rezistență) (8). Cercetări recente au precizat că angiotensina III exercită efecte presoare, acționînd asupra receptorilor angiotensinici arteriolari, dar la doză egală creșterile presiunii arteriale produse de heptapeptid sînt doar de 25–50% comparativ cu cele determinate de angiotensina II (29).

Efectele cardio-vasculare ale angiotensinei, deși se datorează predominant acțiunii directe asupra receptorilor angiotensinici vasculari, au și o componentă neurovegetativă, importantă de cunoscut în legătură cu rolul SRA în patogenia hipertensiunilor esențiale. Astfel, recent s-a demonstrat că efectele hemodinamice ale angiotensinei mediate neurogen se exercită atît central cît și periferic. Pe modele experimentale, care permit ca angiotensina să ajungă direct în contact cu centrul nervoși superiori (perfuzia capului izolat, circulația încrucișată etc.), s-a arătat că injectarea angiotensinei II în arterele carotide sau vertebrale sau direct intraventricular este urmată de răspunsuri presoare, mai rapide și mai puternice comparativ cu cele determinate de injectarea i.v. a peptidului activ. Răspunsul presor este abolit de transecțiune medulară, hipofizectomie, blocaj ganglionar, α -blocante și reserpină, dovadă că este un răspuns mediat neurogen, rezultat al stimulării

de către angiotensină a unor structuri nervoase adrenergice, care, la rîndul lor, ar diminua influența inhibitoare vagală exercitată asupra centrilor vasomotori bulbari prin căile baroreceptoare (a se vedea „Mecanismele nervoase de reglare”) (fig. 20).

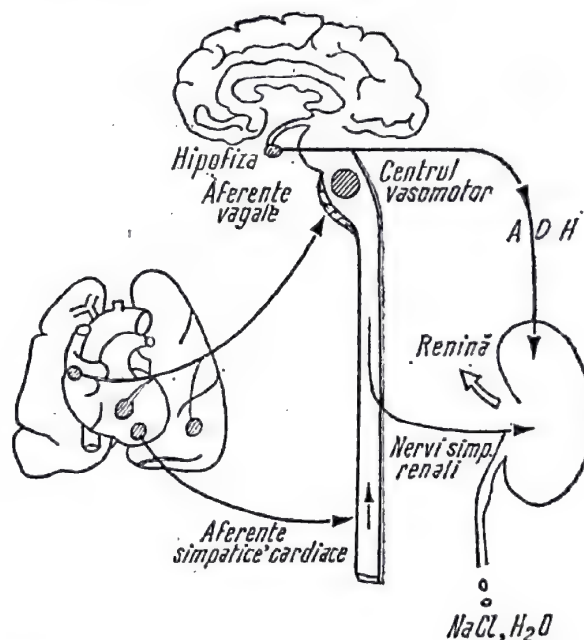


Fig. 20 — Efecte reflexe cardio-pulmonare-renale mediate de receptori cu aferențe vagale și simplice (după Thames, 1976).

Numeroase cercetări au demonstrat că efectele hemodinamice ale angiotensinei se datorează parțial și unui mecanism nervos periferic, peptidul activ avînd proprietatea de a stimula sinteza și descărcarea de catecolamine din terminațiile tisulare adrenergice și/sau de a bloca recaptarea norepinefrinei de către aceste terminații, modulînd astfel funcția mediatorului simpatic. Corelațiile dintre angiotensină și catecolamine trebuie avute în vedere în interpretarea mecanismelor bolii hipertentice.

O atenție deosebită s-a acordat studiului efectelor renale ale angiotensinei. Prin perfuzii sistemice de angiotensină exogenă s-a constatat că dozele mici reduc RFG, FSR și excreția urinară de Na^+ și apă la cele mai multe



specii animale studiate. Angiotensina III exercită efecte similare cu cele ale angiotensinei II asupra receptorilor angiotensinici intrarenali. Dar, deoarece acțiunea presoare sistemică a angiotensinei III este doar de 25—50% din aceea a angiotensinei II, în timp ce la nivel renal ambele angiotensine au efecte similare, s-a sugerat că receptorul renal ar fi același pentru ambele angiotensine și ar fi diferit funcțional de ceilalți receptori vasculari sistemici (85).

Sensibilitatea vaselor renale la angiotensine este maximă la om, la care injectarea i.v. a unor doze care produc efecte presoare minime (1—5 ng/kg/min) determină efecte antidiuretice și antinatriuretice direct proporționale cu logaritmul dozei administrate, ca rezultat al diminuării FSR și al RFG. Deoarece în timpul perfuziilor de angiotensină FF crește, cei mai mulți autori admit că sediul principal al creșterii rezistenței vasculare renale este predominant postglomerular (arteriolele eferente), iar constatarea că efectele angiotensinei nu sînt modificate de denervarea renală este interpretată ca o dovadă a acțiunii directe asupra musculaturii netede vasculare.

Studiul distribuției intrarenale a unor microsfele marcate, înainte și după perfuzia de angiotensină în artera renală, nu a demonstrat modificări ale fluxului sanguin fracțional zonal, cu toate că fluxul sanguin total a scăzut cu 41% (71); alți autori însă au constatat că perfuzia cu angiotensină a rinichiului izolat de ciine este urmată de reducerea fluxului sanguin al corticalei interne, dar numai după tratament cu indometacină, sugerînd că angiotensina II accentuează vasoconstricția juxtamedulară, în același timp stimulînd și descărcarea de prostaglandine, care maschează acțiunea presoare (43). După cum s-a menționat înainte, perfuziile de angiotensină II (și III) inhibă descărcările de renină,

probabil prin acțiune directă asupra celulelor aparatului juxtaglomerular.

Cercetările recente, care au evidențiat prezența enzimei de convertire în endoteliul vaselor renale și în „marginea în perie” a celulelor tubulare, au dus la concluzia că angiotensina II se poate activa local în sistemul vascular al glomerulului sau în interstițiul înconjurător, intervenind în reglarea hemodinamicii renale, a funcției tubulare de transport și a echilibrului glomerulo-tubular.

Pentru a preciza efectele intrarenale ale angiotensinei endogene s-a efectuat blocada SRA, fie prin împiedicarea generării de angiotensină II printr-o substanță izolată din veninul șarpelui *Bothrops jararaca* (SQ 20881), care inhibă enzima de convertire, fie printr-un analog al angiotensinei — saralazină — [Sar¹.Ala]—angiotensină II, cu care octapeptidul natural intră în competiție pentru sediile receptoare (52). Studiile efectuate pe modele experimentale caracterizate prin diminuarea FSR și a excreției Na⁺, consecutiv descărcărilor crescute de renină și aldosteron (depleție sodată, constricția venei cave toracice, insuficiență cardiacă cu debit crescut), au demonstrat că după perfuzia de saralazină în artera renală crește FSR și este redusă rezistența vasculară renală, concomitent diminuînd tensiunea arterială, dar nu se modifică clearance-ul creatininei (FG) și excreția de Na⁺. Diminuarea FF sugerează că sediul predominant al scăderii rezistenței vasculare intrarenale se află în sectorul postglomerular. În timpul perfuziei de saralazină ARP a diminuat ca urmare a întreruperii mecanismului de *feedback* negativ cu ansă scurtă. Aceste rezultate dovedesc că angiotensina endogenă deține un important rol în reglarea funcției renale și a presiunii arteriale medii, atît în stare fiziologică cît și în stările patologice caracterizate prin descărcări crescute de renină. Studiile efectuate cu

inhibitori ai enzimei de convertire au dus la concluzii similare, perfuzia intrarenală în doze mici, care nu produc hipotensiune sistemică, determinând creșterea ușoară a RFG și a excreției renale de Na^+ , consecutiv diminuării concentrației plasmatice a aldosteronului și a scăderii FF (28).

Cercetări recente prin micropuncții efectuate pe rinichiul de câine (70), după perfuzia în artera renală a inhibitorului enzimei de convertire (SQ 20881 nu au confirmat că angiotensina II acționa preferențial asupra sectorului arteriolelor eferente. Blocarea SRA prin inhibarea enzimei de convertire la șobolani a arătat creșteri semnificative și aproape similare ale FSR și ale RFG, deci cu modificări minime ale FF, dar cu creșteri masive ale excreției Na^+ . Din aceste cercetări reiese că vasodilatația renală prin SQ 20881 este rezultatul scăderii rezistenței, atât pe segmentul pre-cît și pe cel postglomerular. Studiile efectuate pe modelul ratei filtrării glomerulare a nefronului izolat (SNGFR) au arătat că inhibiția enzimei de convertire nu a abolit capacitatea mecanismului de *feedback* glomerulo-tubular de a răspunde la întreruperea fluxului distal, dar sensibilitatea echilibrului tubulo-glomerular a fost atenuată. Pe același model experimental s-a demonstrat că inhibiția enzimei de convertire provoacă oarecare tulburări ale capacității tubulare de reabsorbție, în special în segmentele dintre tubul proximal și cel distal, sugerînd că angiotensina II în concentrații fiziologice contribuie la o capacitate crescută de reabsorbție tubulară a apei și Na^+ .

Angiotensina II (și III) stimulează sinteza de aldosteron de către celulele zonei glomerulate a corticosuprarenalei, acționînd atât la nivelul etapelor inițiale ale procesului de sinteză, cît și asupra etapelor dintre corticosteron și aldosteron (a se vedea „Aldosteronul“). Cercetări mai recente asupra corelațiilor dintre angiotensină și aldo-

steron au demonstrat că SRA este mecanismul principal care controlează secreția de aldosteron, realizînd împreună un sistem renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), care deține un rol important în controlul homeostaziei hidro-saline și al volemiei. SRAA funcționează pe baza mecanismului de *feedback*, diminuările volumului lichidelor extracelulare și hipovolemia, care produc stimularea receptorului vascular intrarenal, fiind asociate scăderii cantității de Na^+ sau creșterii cantității de K^+ urinar, care stimulează celulele maculei dense, ambele modificări activînd descărcările de renină și, consecutiv generării de angiotensină II (și III), stimulînd secreție corticosuprarenaliană de aldosteron, care diminuează eliminările urinare de Na^+ și le amplifică pe cele de K^+ , readucînd la normal concentrațiile plasmatice ale Na^+ și K^+ și concomitent normalizînd și volumul lichidelor extracelulare și volemia. În condițiile hipovolemiei și/sau depleției de Na^+ este activat și axul ACTH-Cortizol, iar angiotensina II, mărinde secreția de cortizol și corticosteron, inhibă adenohipofiza, controlînd nivelul plasmatic al glucocorticoizilor.

Cu toate că SRA preocupă intens pe cercetători, în special în legătură cu rolul său în patogenia hipertensiunilor arteriale, rămîne ca o sarcină de viitor precizarea rolurilor specifice ale angiotensinei II (și III) asupra rinichiului în condiții normale și patologice (70).

Hormonul antidiuretic (ADH)

Denumit încă vasopresină, ADH, a cărui secreție este strîns corelată cu mecanismul setei, deține un rol fundamental în reglarea volumului și osmolalității lichidelor organismului. Hormonul este secretat în special de către nucleii supraoptici și accesoriu de către cei paraventriculari, invers decît ocitocina, cu care are mari ase-

mănări structurale. Hormonii, legați de proteine vectoare specifice, cu greutate moleculară 9 500—10 500, denumite neurofizine, sînt depozitați, împreună cu ATP, în granulele secretorii (corpuri Herring) din neuronii nucleilor menționați. Unii autori susțin că fiecare hormon hipotalamic și neurofizina respectivă ar proveni dintr-un precursor comun, provasopresină și proocitocină, care generează vasopresină și vasopresinneurofizină și, respectiv, ocitocină și ocitocinneurofizină. Granulele neurosecretorii sînt antrenate de curentul axoplasmic de-a lungul axonilor care constituie tractul hipotalamo-hipofizar și care se termină sub forma unor expansiuni bulbare pe membranele bazale ale capilarelor din neurohipofiză. Dovadă că vasopresina și ocitocina sînt sintetizate în neuronii hipotalamici, vehiculate de-a lungul axonilor acestor neuroni și depozitate în neurohipofiză, o constituie faptul că granulele secretorii scad în aceste formațiuni ca urmare a acțiunii stimulilor care provoacă descărcări ale acestor hormoni, iar după secționarea tijei pituitare granulele dispar sub nivelul secțiunii și se acumulează deasupra ei.

Descărcarea ADH din granulele de neurosecreție se face printr-un proces de exocitoză, declanșat de impulsuri generate în pericarionii neuronilor din nucleii supraoptici (și paraventriculari) și este dependentă de Ca^{2+} . Împreună cu ADH se descarcă din celulele neurohipofizei și neurofizina respectivă, care poate fi dozată în sângele periferic prin metode radioimunologice. Descărcarea de ADH are loc continuu, în condiții fiziologice în cantitate de 150—200 $\mu U/min/m^2$, iar concentrația plasmatică medie a hormonului de 1—2 pg/l asigură o osmolalitate urinară de 500—1 000 mOsm/l.

Descărcările de ADH sînt determinate de stimuli osmotici și nonosmotici, identici cu cei care declanșează senzația de sete. Stimulii fiziologici

principali sînt reprezentați de modificările osmolalității plasmei consecutive deplețiilor sau retențiilor de apă și/sau de sare, creșterile sau scăderile osmolalității efective a plasmei mai mari de 1—2 mOsm/Kg determinînd modificări inverse ale secreției de ADH. Pragul osmotoc critic al descărcărilor de ADH, care reduce *clearance*-ul apei libere asemănător cu o perfuzie de ADH în ritm de 12 $\mu U/oră$, este de 286 mOsm/l, atunci cînd creșterea presiunii osmotice plasmatice se obține prin perfuzia unei soluții de NaCl 5% și de 282 mOsm/l, atunci cînd se datorează sistării ingestiei de apă.

Celulele receptoare stimulate de modificările osmolalității plasmatice — osmoreceptorii — sînt situate în hipotalamusul anterior, probabil la periferia nucleilor care sintetizează ADH, fiind diferite însă de celulele secretoare. Neuronii receptori funcționează ca osmometre fine, ratatinîndu-se cînd crește osmolalitatea plasmei și umflindu-se prin captare de apă în condiții de hemodiluție, iar starea lor de hidratare controlează, prin mecanisme încă necunoscute, rata descărcărilor neurohipofizare de ADH. Osmoreceptorii se găsesc și în teritoriul de distribuție al carotidei interne și mai ales în ramificațiile sistemului port, deoarece în condiții fiziologice absorbția intestinală a apei și electroliților (inclusiv a sucurilor digestive) provoacă variații considerabile ale osmolalității singelui portal. Receptorii din vasele porte, stimulați de aceste variații ale osmolalității plasmatice, influențează secreția de ADH încă înainte de a se produce modificări similare ale osmolalității singelui din circulația sistemică.

Variațiile volumului lichidelor extracelulare și ale volemiei reprezintă de asemenea stimuli puternici, care controlează descărcările de ADH prin aferențe de la nivelul baroreceptorii-

lor. În zonele vasculare cu presiuni scăzute (vene mari, atri, vene pulmonare etc.), acești receptori sînt stimulați de variații mici ale volemiei, care nu influențează presiunea arterială sistemică (trecerea din clinostatism în ortostatism), în timp ce receptori localizați în zone cu presiuni ridicate (sinusul carotidian, arcul aortic etc.) și, probabil, aparatul juxtaglomerular sînt stimulați de variațiile mai importante ale volemiei, care influențează nivelul presiunii arteriale sistemice. În cazul hemoragiilor care depășesc 10% din volumul sanguin total răspunsul secretor hipotalamo-neurohipofizar este proporțional cu cantitatea de sînge pierdută, hemoragiile mai mari de 25% din volumul sanguin total determinînd creșteri ale concentrațiilor plasmatice de ADH de 30—50 ori superioare valorilor normale, chiar dacă plasma este hipotonă. Expansiunea volumului lichidelor extracelulare și hipervolemii, realizate de exemplu prin perfuzii de soluții izotonice de NaCl, diminuează secreția de ADH (deși nu modifică osmolalitatea plasmatică), ca rezultat al aferențelor de la baroreceptori vasculari, reacție abolită de vagotomie. Receptori vasculari nu sînt influențați de variațiile volemiei, ci de starea lor de distensie, cu cît va fi mai mare complianța (modificări mai mici ale tensiunii parietale pentru o anumită modificare de volum), cu atît va fi mai mică stimularea sau inhibarea receptorului; scăderile aferenței de la nivelul acestor receptori de distensie vor stimula descărcările de ADH, în timp ce creșterile aferenței vor avea efecte inverse.

În condiții fiziologice osmoreceptori și receptori de distensie acționează împreună pentru menținerea volumului și osmolalității lichidelor organismului prin intermediul adaptării continue a descărcărilor de ADH (a se vedea capitolul respectiv). Deoarece

variațiile volemiei care influențează receptori vasculari de distensie stimulează concomitent și aparatul juxtaglomerular care descarcă renină, s-a ajuns la concluzia, verificată experimental, că angiotensina II stimulează nu numai centrul hipotalamic al setei, dar și nucleii care sintetizează ADH.

Similar neuronilor din centrul setei, neuronii hipotalamici care secretă ADH sînt influențați și de scoarța emisferelor cerebrale, cunoscut fiind că frica, durerea, stările emoționale etc., produc descărcări de ADH; de asemenea o serie de droguri, printre care: agenții colinergici, β -blocantele, morfina, nicotina și dozele mari de barbiturice exercită efect stimulator asupra descărcărilor de ADH, în timp ce anticolinergicele, α -blocantele și alcoolul au efecte inhibitoare.

Vasopresina, ca și ocitocina, este un octapeptid (sau un nonapeptid dacă se consideră fiecare jumătate a cistinei ca un aminoacid separat), cu greutate moleculară aproximativ 1000, constituit dintr-un inel pentapeptidic cu o punte disulfidică și un lanț lateral tripeptidic. Diferența structurală dintre cei doi hormoni retrohipofizari constă în faptul că ocitocina are în poziția 8 un aminoacid neutru (leucina), în timp ce vasopresina are un aminoacid acid și anume arginina la om (argininvasopresină) și lizina la porc și hipopotam (lizinvasopresina).

Descărcat în circulația sistemică împreună cu neurofizina respectivă, ADH are la om un timp de înjumătățire de 16—20 minute, o cotă de aproximativ 10% fiind eliminată ca atare prin urină, iar restul fiind inactivat în proporție egală de către rinichi și ficat.

Acțiunile fiziologice ale ADH

Acțiunile fiziologice ale ADH se exercită predominant renal și constau în creșterea permeabilității tubilor

contorți distali și mai ales a celor colectori, urmată de stimularea reabsorbției apei în interstițiul hipertonic al piramidelor medulare, concomitent cu diminuarea volumului și creșterea osmolalității urinare. În condiții obișnuite ADH este răspunzător pentru reabsorbția a 10–20% din apa filtrată glomerular, iar când se descarcă în cantități crescute pentru o cotă și mai mare. Sub influența descărcărilor de ADH se reabsoarbe apă în exces față de Na^+ , ceea ce va avea ca rezultat creșterea volumului plasmatic și hipotonie, consecutiv încetînd stimularea osmoreceptorilor, iar când osmolalitatea plasmatică scade sub 280 mOsm/Kg apă sistează descărcările de ADH.

Modificările volumului și osmolalității plasmatică vor mobiliza mecanismele de reglare care vor determina creșterea diurezei și a eliminărilor de Na^+ , consecutiv inhibiției secreției de aldosteron ajungîndu-se la hiponatremie și depleție sodată. Aceste date subliniază rolul important al ADH în controlul concentrației Na^+ în lichidele extracelulare, comparativ cu rolul secundar deținut de hormon în controlul volumului lichidelor organismului, în aceste condiții cantitatea de apă crescînd doar cu cîteva procente (36).

Invers, în absența ADH tubii contorți distali și colectori devin aproape total impermeabili pentru apă și, ca urmare, urina nu mai poate fi concentrată la nivelul nefronului distal, eliminîndu-se apă liberă (apă în exces față de cantitatea necesară ca să facă urina izoosmotică cu plasma), avînd ca rezultat instalarea unei hipovolemii cu hipertonie plasmatică (deshidratare hipertonică).

Mecanismele de acțiune ale ADH sînt încă insuficient lămurite. Cercetări recente efectuate cu ADH trițiat au precizat că hormonul se fixează pe celulele țintă, interacționînd cu un receptor specific din mem-

brana plasmatică asociat cu adenilatciclaza. Prin microdisecții ale nefronilor de iepure s-a stabilit că adenilatciclaza sensibilă la ADH are activitatea cea mai intensă în tubii colectori, dar și în porțiunile corticală și medulară externă ale ansei Henle. Sub acțiunea ADH în celulele țintă tubulare se generează cAMP, care este parțial distrus de fosfodiesteraze, iar restul activează o proteinkinază care catalizează transferul unei grupări fosfat eliberată de ATP proteinelor situate pe fața luminală a membranei plasmatică a celulelor tubulare (fig. 21). Consecutiv fosforilării acestor proteine structura membranei se modifică, crescînd permeabilitatea pentru apă. Revenirea la normal a permeabilității celulelor tubulare pentru apă are loc prin pierderea grupării fosfat de către proteinele membranare, sub acțiunea unei fosfataze. Experimental s-a evidențiat un paralelism între capacitatea unor omologi ai ADH de a se fixa pe receptorii celulelor țintă, activitatea adenilatciclazei și efectul antidiuretic. Nu s-a precizat încă semnificația biologică a prezenței adenilatciclazei sensibilă la

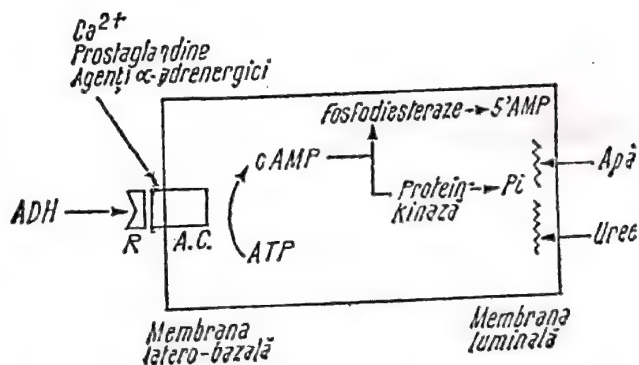


Fig. 21 — Acțiunea celulară renală a hormonului antidiuretic (după Ardaillou, 1979).

ADH în segmentul ascendent gros al ansei Henle, care rămîne impermeabil pentru apă în prezența ADH. S-a sugerat că ADH ar exercita aici un alt efect, poate o reabsorbție crescută de sare (78).

Cercetări experimentale pe vezica de broască, ce seamănă în multe privințe cu tubul contort distal și colec-tor din nefronul mamiferelor, funcționând ca un organ de reabsorbție a apei și Na^+ sub influența unui hormon antidiuretic (vasotocina), au demonstrat că reabsorbția maximă a Na^+ este prezentă la doze mici de vasopresină (până la 2 mU/ml) și nu se însoțește de modificări ale concentrației cAMP, fiind consecința unui efect direct hormonal asupra permeabilității, în timp ce reabsorbția maximă a apei este prezentă numai la doze mari de vasopresină (100 mU/ml) și are loc concomitent cu creșterea cAMP. La doze mici de vasopresină transportul apei poate fi potențat de administrarea de aldosteron, care, prin inhibarea activității fosfodiesterazei tisulare, mărește concentrația cAMP. În condițiile depleției steroidice cAMP mediază efluxul de Ca^{2+} din mitocondrii, prezent la dozele mici de vasopresină, împiedicând eliberarea Ca^{2+} legat din membrană și inhibând astfel efectul antidiuretic al hormonului, în timp ce nivelurile crescute ale cAMP inversează efectul inhibitor și astfel are loc o reabsorbție crescută a apei. Deci, cAMP și concentrația intracelulară a Ca^{2+} acționează ca mediatori intercorelați ai acțiunii ADP.

Acțiunea antidiuretică a hormonului retrohipofizar necesită integritatea sistemului de microtubi formați din tubulină și a microfilamentelor constituite din actină. Răspunsul antidiuretic al hormonului poate fi modificat de o serie de factori, prostaglandinele inhibând adenilatciclaza renală, iar suprarenalectomia diminuându-i progresiv activitatea.

Efectul ADH de economisire a apei se exercită nu numai la nivelul rinichiului ci și la nivelul glandelor digestive, sub influența sa fiind inhibitate secrețiile, în special cea gastrică și

crescând permeabilitatea mucoasei pentru apă.

Dozele mari de ADH produc contracția fibrelor musculare netede intestinale, biliare, uterine, arteriolare etc. Acțiunea presoare a hormonului, căreia îi datorează denumirea de vasopresină, se datorează contracției musculaturii netede din pereții arteriolelor. Majoritatea autorilor admit că acțiunea presoare este prezentă numai la doze farmacologice greu de atins în condiții fiziologice, dar cercetări recente, în care a fost eliminat rolul compensator al reflexelor nervoase, au demonstrat că 5—10 mm Hg din valoarea presiunii arteriale normale se datorează descărcărilor fiziologice de ADH. Consecutiv hemoragiilor au loc descărcări crescute de ADH, dar probabil că acestea nu dețin vreun rol în menținerea homeostaziei tensionale, deoarece hipotensiunea hemoragică nu este influențată, ca profunzime sau durată, de absența retrohipofizei (30).

Aldosteronul

Principalul hormon care controlează eliminările de Na^+ și K^+ — aldosteronul — este răspunzător pentru cel puțin 95% din activitatea mineralocorticoidă suprarenaliană, restul activității fiind datorat unor precursori ai aldosteronului și anume: corticosteronul și deoxicorticosteronul (DOC) — care secretat în cantități aproape egale cu aldosteronul are o activitate mineralocorticoidă doar de 3% comparativ cu acesta —, precum și cortizolul. Produs exclusiv de către celulele zonei glomerulate a corticosuprarenalelor, aldosteronul este un steroid- C_{21} , a cărui sinteză decurge identic cu aceea a celorlalți corticosteroizi de la acetat până la corticosteron și apoi, din cauza absenței din celulele zonei glomerulate a unor enzime prezente în celelalte zone (17 α -

hidroxilază, 18-OH DOC), prin înlocuirea unui grup metil angular în poziție 18 cu un grup aldehidic, din corticosteron rezultă aldosteron. Etapele precoce ale procesului de sinteză, de la colesterol la pregnenolon, precum și etapele finale, de la corticosteron la aldosteron, au loc în mitocondrii și sint limitante, iar etapele intermediare au loc în microsomi. Majoritatea factorilor care stimulează secreția de aldosteron, și în primul rând angiotensina, activează etapele precoce ale procesului de sinteză, în timp ce depleția de Na^+ și încărcările cronice cu K^+ stimulează și etapele finale ale procesului.

Aldosteronul, secretat în cantitate de aproximativ 0,15 mg/24 ore, este prezent în plasmă în concentrație medie de 0,007 $\mu\text{g/dl}$, o cotă redusă fiind legată de proteine, probabil de CBG (Corticosteroid Binding Globulin), iar DOC se secretă în cantitate de aproximativ 0,20 mg/24 ore și se găsește în plasmă în concentrație de 0,006 $\mu\text{g/dl}$. Timpul de înjumătățire a aldosteronului plasmatic este de aproximativ 20 minute, hormonul fiind transformat în cea mai mare parte în ficat în derivați tetrahidroglucuronici și într-o măsură redusă, atât în ficat cât și în rinichi, în 18-glucuronid, un compus care probabil că rezultă doar prin metabolizarea aldosteronului și care prin hidroliză acidă eliberează aldosteron (conjugatul acidolabil). În urină se elimină aproximativ 1% aldosteron liber, 5% ca 18-glucuronid și până la 40% ca tetrahidroglucuronați (31).

Secreția de aldosteron este controlată atât de stimuli specifici, printre care scăderea aportului de Na^+ , creșterea aportului de K^+ , constricția venei cave în torace, ortostatism etc., cât și de stimuli care activează concomitent secreția de aldosteron și pe aceea de cortizol, printre care traumatismele, intervențiile chirurgicale, hemoragiile, anxietatea etc. Efectul

acestor diverși stimuli asupra secreției de aldosteron se exercită fie prin intermediul descărcărilor de ACTH adenohipofizar sau a descărcărilor de renină din celulele aparatului juxtaglomerular, fie prin acțiune directă asupra celulelor zonei glomerulate a corticosuprarenalei.

Participarea ACTH la controlul secreției de aldosteron a fost mult timp pusă la îndoială, deoarece după hipofizectomie zona glomerulată a corticosuprarenalei nu se modifică, în timp ce celelalte două zone se atrofiază. Cercetări mai recente au precizat că ACTH stimulează secreția tuturor corticosteroizilor, dar activarea secreției de aldosteron necesită concentrații mai mari de corticotropină comparativ cu acelea care stimulează secreția de cortizol. Efectul ACTH este trecător și chiar dacă se menține o concentrație crescută de ACTH, după 1–2 zile secreția de aldosteron începe să scadă, în schimb, se menține crescută secreția de DOC. Depleția de Na^+ stimulează efectul ACTH și de aceea acțiunea aldosteronosecretoare a corticotrofinei este mai intensă în anumite condiții patologice (insuficiența cardiacă, ciroza hepatică etc.). Hipofizectomia nu modifică secreția bazală de aldosteron și nici descărcările aldosteronice după restricții de sare, dar abolește descărcările postagresive, în special după intervenții chirurgicale; la pacienții cu hipopituitarism care durează de câțiva ani descărcările aldosteronice la depleții sodate sînt însă minime ca urmare a atrofiei zonei glomerulate. Datele existente duc la concluzia că mecanismul corticotrofinic nu pare a deține un rol important în reglarea secreției de aldosteron, dar ACTH este necesar pentru menținerea troficității normale a celulelor zonei glomerulate, pentru ca aceasta să poată răspunde adecvat la stimulii fiziologici.

Sistemul nervos central nu intervine direct în reglarea secreției de

aldosteron, ci numai indirect prin modificări ale secreției adenohipofizare de ACTH și prin modularea secreției de renină sub influența impulsurilor venite prin nervii simpatici ai rinichiului. Ipoteza intervenției unui factor stimulator al secreției de aldosteron — adrenoglomerulotropina — secretat de glanda pineală și structurile nervoase adiacente nu a fost confirmată de cercetări recente.

Sistemul renină-angiotensină este considerat de cei mai mulți autori drept cel mai important reglator al secreției de aldosteron. Declanșat prin modificări ale irigației renale sau ale cantității de Na^+ (și Cl^-) care ajunge la nivelul maculei dense, prin stimulare simpatică sau descărcare de catecolamine și prin acțiunea unor variate substanțe prezente în singe, sistemul renină-angiotensină are ca efector angiotensina II (și mai ales angiotensina III), care acționează direct asupra celulelor zonei glomerulate stimulând etapele precoce de sinteză a aldosteronului, anterioare sintezei de DOC (a se vedea „Sistemul renină-angiotensină”). Cercetări efectuate pe animale și pe om au demonstrat că atât renina cât și angiotensina măresc secreția de aldosteron și determină hipertrofia zonei glomerulate a corticosuprarenalei, iar nefrectomia diminuează secreția bazală de aldosteron și blochează descărcările aldosteronice produse de hemoragii, plasmoragii, secheștrări intravasculare de singe, pierderi de lichide electrolitice, restricții alimentare de sare, diminuarea volumului sanguin venos (ciroză hepatică, insuficiență cardiacă congestivă etc.); de asemenea s-a constatat că la bolnavii cu hiperaldosteronism prin depleție sodată, ciroză hepatică cu ascită, nefroză etc. concentrația plasmatică a reninei este crescută, ca rezultat al diminuării volumului lichidelor extracelulare și a volemiei și/sau consecutiv diminuării cantității de Na^+ (și

Cl^-) care ajunge la nivelul maculei dense.

Scăderea concentrației Na^+ și creșterea concentrației K^+ în singele care irigă corticosuprarenalele stimulează descărcările aldosteronice prin acțiune directă asupra celulelor zonei glomerulate, activând de asemenea etapele anterioare sintezei de DOC. Rolul principal este deținut de modificările potasemiei, creșterea acesteia doar cu un mEq/l triplind secreția de aldosteron, care se menține crescută atât timp cât există hiperpotasemie. Prin efectul aldosteronosecretor al hiperpotasemiei se realizează un mecanism extrem de eficient pentru reglarea concentrației K^+ în lichidele extracelulare, aldosteronul controlând eliminările urinare ale ionului. Rolul variațiilor concentrației plasmatică a Na^+ în controlul secreției de aldosteron pare a fi mai puțin important, fiind necesare scăderi de cel puțin 20 mEq/l ale concentrației Na^+ plasmatic pentru a fi stimulată activitatea aldosteronosecretorie. Aceste constatări, precum și faptul că administrarea de ADH și apă la pacienții cu depleție sodată diminuează secreția de aldosteron, cu toate că sodemia este scăzută, duc la concluzia că în condiții obișnuite secreția de aldosteron este controlată, mai probabil datorită modificărilor volumului lichidelor extracelulare și ale volemiei, decât de modificările concentrației Na^+ în aceste lichide.

Acțiunile fiziologice ale aldosteronului

Acțiunile fiziologice ale aldosteronului se exercită predominant renal, la nivelul tubilor contorți distali și colectori și constau în activarea reabsorbției Na^+ și a eliminării K^+ și a altor ioni, prin schimburi ionice între Na^+ K^+ și H^+ . Activarea excreției K^+ este dependentă în mare măsură de prezența Na^+ , relațiile nefiind însă stoichiometrice. Se pare că sub in-

fluența aldosteronului crește reabsorbția tubulară a Na^+ și, consecutiv acesteia, gradientul electric, ceea ce are ca urmare stimularea excreției K^+ și, în cazul unor hiperaldosteronisme prelungite, instalarea unei depleții potasice. Aldosteronul stimulează de asemenea eliminările urinare de Mg^{2+} , Ca^{2+} , NH_4^+ și H^+ , acidificând urina și concomitent producând alcaloză metabolică.

Mecanismul intim de acțiune al aldosteronului la nivel tubular este încă insuficient precizat. Cercetări experimentale efectuate pe vezica de broască, organ care exercită funcții asemănătoare cu cele ale tubilor contorți distali și colectori, sugerează că aldosteronul se leagă de un receptor citoplasmatic și formează un complex, care migrează în nucleu, unde stimulează sinteza de mRNA dependent de ARN, iar acest ARN mesager, la rândul său, stimulează sinteza proteică în ribozomi. Se admite că transportul activ al Na^+ , dar nu și cel al K^+ , implică participarea uneia sau a mai multor proteine sintetizate în celula tubulară sub efect aldosteronic, ceea ce explică latența de 10–30 minute între injectarea hormonului în artera renală și începutul activării reabsorbției tubulare a Na^+ . Nu se cunoaște încă mecanismul prin care proteina sau proteinele sintetizate în celulele tubulare sub acțiunea aldosteronului facilitează reabsorbția Na^+ . Unii autori susțin că ar fi o enzimă (permează), care mărește pasiv permeabilitatea celulelor pentru Na^+ din lichidul tubular, alții că ar fi o proteină care activează oxidarea substanțelor energogenetice, stimulând sinteza de ATP, a cărui degradare furnizează energia necesară transportului activ al Na^+ și, în sfârșit, alții că proteina acționează direct intensificând activitatea „pompei” de Na^+ .

Aldosteronul nu mărește natremia, pe de o parte, deoarece o anumită cota a Na^+ reținut într-o celulă,

unde înlocuiește K^+ pierdut și, pe de altă parte, pentru că odată cu Na^+ se reține și apă, crescând volumul lichidelor extracelulare și volemia.

După câteva zile de administrare rinichiul „scapă” de sub efectul anti-natriuretic al aldosteronului și încep să se elimine prin urină cantități crescute de Na^+ . Efectul kaliuretic persistă, având ca rezultat instalarea unei depleții de K^+ și a nefropatiei kaliopenice, caracterizată prin deficiente în concentrarea și acidificarea urinei. Fenomenul de „scăpare” de sub efectul aldosteronului, cu excreție urinară crescută de Na^+ , explică lipsa edemelor în afecțiunile însoțite de hiperaldosteronism.

Acțiunea aldosteronului de a stimula retenția de Na^+ și eliminarea de K^+ nu se exercită numai la nivel renal, ci și la nivelul glandelor salivare, gastrointestinale și sudoripare. Deși se presupune că mecanismele intime sînt similare în aceste celule cu cele de la nivel tubular renal, latența lor este mai mare și lipsește fenomenul de „scăpare” după administrări prelungite.

Mineralocorticoizii nu influențează direct tensiunea arterială sistemică, dar după administrări prelungite provoacă hipertensiune arterială. Acest efect este consecința alterării metabolismului Na^+ și al creșterii volumului lichidelor extracelulare și nu apare dacă se restrînge aportul de Na^+ ; s-a susținut că aldosteronul și DOC ar avea și un efect direct asupra vaselor, potențînd efectul vasoconstrictor al reninei și contribuind astfel la creșterea tensiunii arteriale. Deși mecanismul hipertensiunii produse de mineralocorticoizi nu este încă lămurit, probabil că include și renina, deoarece administrările prelungite de aldosteron diminuează descărcările de renină. Unii autori au atribuit hipertensiunea creșterii rezistenței vasculare datorată strîmțării lumenului

arteriolar, consecutiv retenției de apă și Na^+ , alți autori au incriminat o alterare a metabolismului norepinefrinei sub influența mineralocorticoizilor și a Na^+ , iar alții au susținut că hipertensiunea ar fi consecința creșterii volumului lichidelor extracelulare și a volemiei, cu creștere consecutivă a debitului cardiac, însoțită ca mecanism compensator de creșterea rezistenței vasculare.

Parathormonul (PTH)

Secretat de către celulele principale paratiroidiene, parathormonul este un peptid liniar cu greutate moleculară 9500, constituit la bou și porc din 84 aminoacizi a căror secvență este cunoscută. PTH uman conține de asemenea 84 aminoacizi, a căror secvență nu este încă determinată în întregime, dar probabil că este foarte asemănătoare cu aceea a hormonului de bou. Acțiunile hormonale specifice depind de secvența ultimilor 27 aminoacizi de la capătul N-terminal.

Hormonul este sintetizat în poliosomii celulelor principale paratiroidiene sub forma unui precursor (pro-PTH), care conține în plus 6 aminoacizi la capătul N-terminal și apoi este clivat în aparatul Golgi, rezultând hormonul activ care este eliberat în circulație. În sânge PTH este rapid metabolizat (timp de înjumătățire de 18 minute la vacă), suferind o nouă clivare, din care rezultă un produs inactiv cu greutate moleculară 7500, decelabil în sânge prin metode de dozare radioimunologice.

Sinteza și descărcarea de PTH sînt reglate direct, printr-un mecanism de *feedback*, de către concentrația plasmatică a Ca^{2+} , creșterile nivelului Ca^{2+} inhibînd descărcările hormonale, iar scăderile Ca^{2+} stimulînd secreția hormonului. Variațiile mari ale magneziemiei exercită efecte directe ase-

mănătoare asupra descărcărilor de PTH, iar variațiile fosfatemiei, deși nu exercită efecte directe asupra descărcărilor de PTH, pot modifica descărcările hormonale indirect, prin influențarea calcemiei.

Acțiunile fiziologice ale PTH

Acțiunile fiziologice ale PTH se exercită asupra principalelor organe care intervin în reglarea metabolismului fosfo-calcic: sistemul osos, rinichii și intestinul. La nivelul oaselor PTH, a cărei secreție este stimulată mai ales de către hipocalcemie, mobilizează sărurile fosfo-calcice prin activarea osteocitelor, corectînd hipocalcemiile, iar în cazul hipersecrețiilor cronice de PTH, ca urmare a creșterii numărului și activității osteoclaștilor, au loc remodelări osoase, țesutul osos fiind înlocuind cu țesut fibros și apărînd în oase chiste multiple—osteita fibrochistică. Mobilizarea sărurilor minerale de oase este urmată de hipercalcemie, dar nu și de hiperfosfaternie, din cauza acțiunii fosfaturice a hormonului.

Parathormonul influențează eliminările urinare ionice, principala sa acțiune fiind creșterea *clearance*-ului fosfaților, prin diminuarea reabsorbției lor în segmentele tubulare distale și poate și prin stimularea secreției. PTH stimulează și reabsorbția tubulară a Ca^{2+} , efect puțin important pentru menținerea calcemiei, deoarece în condiții fiziologice calciul filtrat se reabsoarbe în proporție de 99%. În hiperparatiroidism excreția calciului urinar este crescută și chiar se produc calculi conținînd calciu, din cauză că nivelul calciului filtrat depășește cu mult capacitatea de reabsorbție tubulară. PTH mărește și excreția urinară de K^+ și mai ales de Na^+ , aceste efecte fiind însă mascate prin modificarea secreției tubulare a acestor ioni.

Acțiunile PTH asupra oaselor și rinichiului se exercită prin activarea

adenilatciclazei sensibilă la PTH, urmată de creșterea generării de cAMP. S-au adus unele dovezi că în oase sub influența cAMP crește intrarea calciului în celulele osoase din matricea osului, având ca rezultat activarea sintezei de enzime care distrug osul, consecutiv formării de mARN. La nivelul rinichiului PTH acționează atât glomerular cât și tubular. Cercetările recente au precizat că PTH, după fixarea pe anumiți receptori specifici glomerulari și activarea adenilatciclazei sensibilă la PTH, diminuează net, prin intermediul cAMP (ca și ADH), coeficientul de permeabilitate pentru apă al capilarelor glomerulare. S-au evidențiat de asemenea receptori specifici pentru PTH la nivelul membranelor plasmatice tubulare din rinichiul de bou, găină și șobolan, care secundar interacțiunii cu hormonul paratiroidian activează adenilatciclaza. Receptorii specifici pentru PTH au fost localizați în tubul proximal și *pars recta*, dar și în porțiunea corticală a segmentului ascendent al ansei Henle și în partea inițială a tubului colector. Activarea adenilatciclazei este facilitată în prezența GTP (guanozintrifosfat), care reprezintă și pentru PTH, ca și pentru ceilalți hormoni polipeptidici, un factor esențial în activarea adenilatciclazei. cAMP rezultat al activării se elimină, în parte, prin urină, în parte, este distrus de fosfodiesterazele prezente în celulele tubulare și, în parte, se fixează pe o proteinkinază din membrana apicală a celulelor tubulare, inducând fosforilarea unei proteine membranare de care este condiționată resorbția fosfaților (fig. 22).

PTH stimulează de asemenea resorbția intestinală a calciului, efectul apărând doar după 4—6 ore de la administrarea hormonului și prelungindu-se câteva ore după ce hormonul a dispărut din plasmă și calcemia a revenit la normal, dovadă că efectul nu este direct. Se cunoștea

de mult că stimularea resorbției intestinale a calciului sub influența PTH este condiționată de prezența vitaminei D, dar numai ca rezultat al cercetărilor recente asupra metabolismului vitaminei D în organism s-a

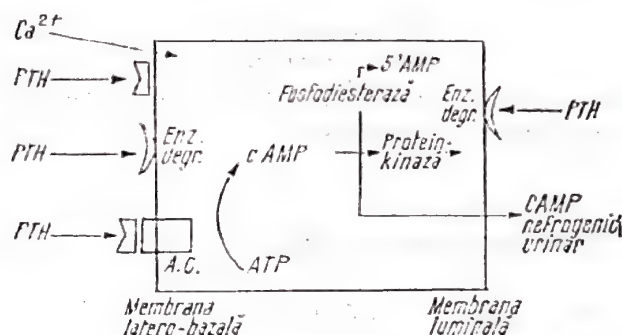


Fig. 22 — Acțiunea celulară renală a hormonului paratiroidian (după Ardaillou, 1979).

putut înțelege rolul deținut de rinichi în cadrul acestor corelații. Vitamina D₃, rezorbită din intestin pe cale limfatică, este captată de ficat, hidroxilată la nivelul C₂₅ și eliberată în circulație ca 25-hidroxicalciferol (25-OHD₃). Acest compus intermediar, activ mai ales asupra absorbției intestinale a calciului, este hidroxilat încă odată la nivel renal, sub acțiunea unei enzime mitocondriale — 25 hidroxicolecalciferol 1 α -hidroxilază (1 α -OH-ază), — rezultând compusul 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-(OH)₂D₃), forma cea mai activă a vitaminei atât asupra absorbției intestinale a calciului, cât și asupra mobilizării sale din oase. O altă enzimă renală poate hidroxila 25-OHD₃ în 24,25-(OH)₂D₃, produs natural cu activitate biologică redusă. Controlul sintezei de 1,25-(OH)₂D₃, care din acest punct de vedere se comportă ca un hormon, se realizează prin acțiune asupra 1 α -OH-azei renale a PTH, calcemiei și fosfatemiei, a 1,25-(OH)₂D₃ și, probabil, a prolactinei. De Luca (21) a constatat că hidroxilarea renală a compusului 25-OHD₃ este stimulată de regimurile sărace în calciu, prin activarea 1 α -OH-azei. Efectul este

imediat de PTH, deoarece nu mai apare la animalele paratiroidectomizate, iar injectarea de PTH stimulează generarea de $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$. Enzima hidroxilantă renală este activată și de deficitul de fosfați, care acționează independent de PTH, modificând concentrația intracelulară a fosfaților. Administrarea de vitamină D_3 , 1-OHD_3 și $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibă 1α -hidroxilaza renală și stimulează 24-hidroxilaza. S-a sugerat de asemenea că nevoile crescute de calciu din timpul sarcinii și alăptării ar fi asigurate, cel puțin parțial, și prin acțiunea prolactinei asupra 1α -hidroxilazei renale (80). Deoarece PTH stimulează puternic secreția de prolactină s-a pus problema dacă efectul PTH nu s-ar realiza, cel puțin parțial, și prin acest mecanism (41). Stimulii principali care activează hidroxilaza renală sînt, deci, hipofosfatemia și hipocalcemia, primul acționînd direct asupra celulelor tubulare renale, iar cel de al doilea prin intermediul descărcării de PTH, care, la rîndul său, stimulează hidroxilarea compusului 25-OHD_3 , fie direct, fie prin activarea descărcărilor de prolactină. În sfîrșit, chiar produsul dihidroxilat ($1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$) intervine în reglarea sintezei sale printr-un mecanism de *feedback*, fie direct asupra celulelor renale, fie prin reglarea descărcărilor de PTH (3).

Sistemul kallikrein-bradikinină

Sistemul kallikrein-bradikinină, care seamănă în multe privințe cu sistemul renină-angiotensină, constă dintr-un substrat α_2 -globulinic plasmatic (kininogenul), care, sub acțiunea unei peptidaze (kallikreina), prezintă în plasmă, granulocite și diverse organe (glande salivare, lacrimale, sudoripare, pancreas, intestin, rinichi etc.), eliberează un peptid numit kinină, care este rapid distrus de către peptidazele (kininaze) din plasmă și țesu-

turi. Sub denumirea de kinine sînt desemnați 3 peptizi biologic activi și anume: metionillizilbradikinină (11 aminoacizi), lizilbradikinină (9 aminoacizi) și bradikinină (8 aminoacizi).

Sistemul kininelor este considerat ca un sistem hormonal local care, la nivel renal, ar interveni în reglarea FSR — kininele fiind puternic vasodilatatoare —, precum și în homeostazia sării și a apei. În unele țesuturi, probabil și în rinichi, acțiunile bradikininei ar fi corelate cu sinteza prostaglandinelor (a se vedea „Prostaglandinele“). Nu s-a precizat încă dacă kininele renale sînt descărcate în circulația periferică și exercită efecte sistemice, dar probabil că nu ating în sînge concentrații active, deoarece sînt rapid metabolizate în plămîni. Corticala renală secretă kallikreină, pe care o excretă în mari cantități în urină, împreună cu cel puțin două kinine, dintre care mai bine studiată este kallidina, un decapeptid cu acțiune natriuretică, avînd probabil rol în homeostazia hidro-salină, deoarece este prezent și în alte organe care secretă activ electroliți (glande salivare și sudoripare, pancreas). S-a constatat că reducerea aportului de Na^+ mărește progresiv excreția urinară de kallikreină, iar aportul sodat crescut scade progresiv eliminările urinare de kallikreină (57). Spironolactona — inhibitor aldosteronic — diminuează eliminările crescute de kallikreină consecutive aportului redus de Na^+ , iar administrarea de aldosteron mărește excreția de kallikreină în condițiile unui aport sodat normal, rezultate care duc la concluzia că excreția kallikreinei depinde de nivelul aldosteronului. Alți autori însă au corelat excreția urinară de kallikreină cu excreția urinară a Na^+ . Cercetările efectuate la pacienți cu hipertensiune esențială au arătat că, deși excreția de aldosteron era similară cu cea de la normali, excreția kal-

likreinei era corelată cu modificările aportului de Na^+ , în timp ce la pacienții cu hiperaldosteronism primar excreția de kallikreină era foarte crescută și neinfluențată de aportul sodat, dar diminuată de spironolactone (58). S-a sugerat că rezistența vasculară renală crescută, prezentă la pacienții cu hipertensiune esențială, ar fi consecința unei excreții subnormale de kallikreină.

Nu sînt încă suficient lămurite relațiile dintre sistemul kininelor și descărcările de renină, dar s-a constatat că la pacienții cu depleție sodată perfuziile saline scad atît concentrațiile plasmatice ale bradikininei cît și ale angiotensinei II, iar ortostatismul le mărește pe amîndouă (102).

logice foarte variate în reglarea a numeroase funcții celulare. În țesuturi PG sînt sintetizate din acizii grași polinesaturați esențiali, PGE_1 și $\text{PGF}_{1\alpha}$ din acidul homo- γ -linolenic, PGE_2 și $\text{PGF}_{2\alpha}$ din acidul arahidonic și PGE_3 și $\text{PGF}_{3\alpha}$ din acidul eicosapentaenoic (fig. 23). Mecanismul biosintezei PG, probabil comun în toate țesuturile cel puțin pentru PGE și PGF , constă în activarea unei fosfolipaze A, care hidrolizează acidul arahidonic dintr-un fosfolipid și apoi, sub acțiunea unei prostaglandinsintetaze, prezentă în numeroase țesuturi, din acidul arahidonic se formează PGE_2 și $\text{PGF}_{2\alpha}$ sau un amestec al acestor două PG, în funcție de condiții. În țesuturi PG nu există în stare liberă în cantități dozabile, ele fiind sinte-

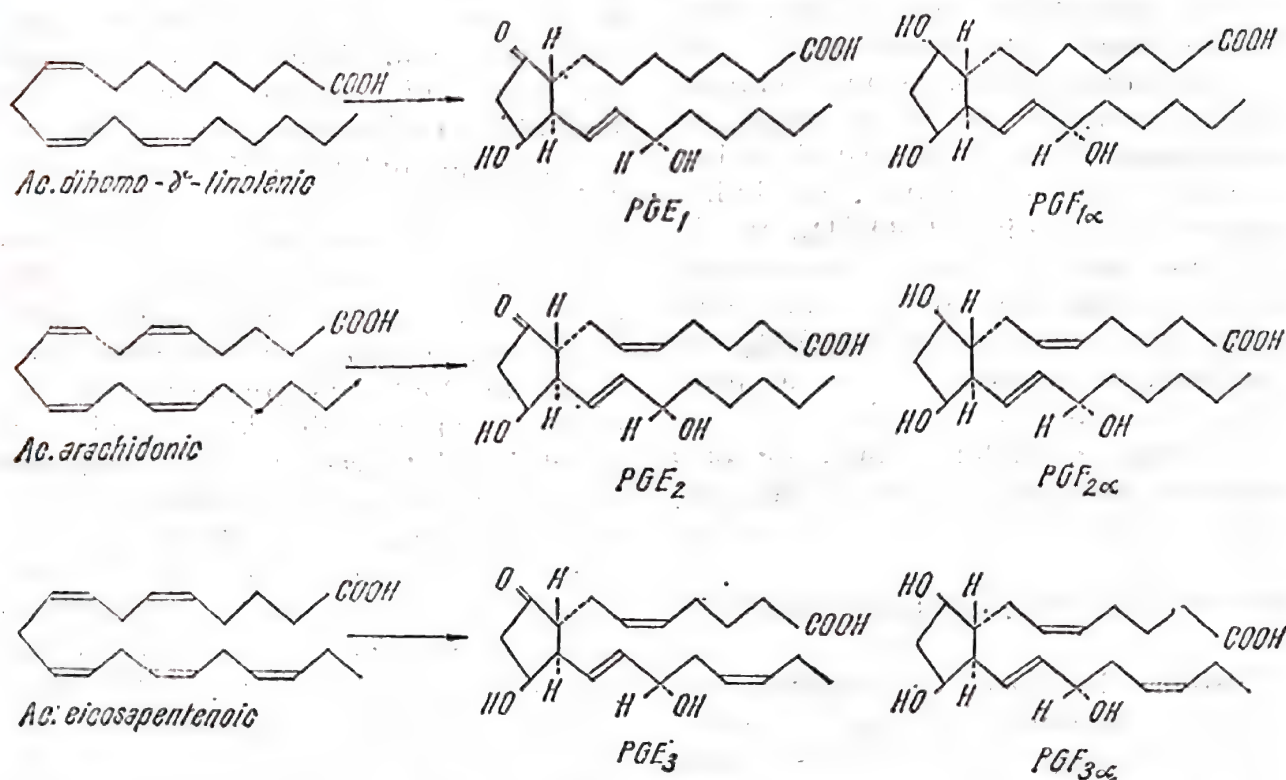


Fig. 23 — Biosinteza prostaglandinelor.

Prostaglandinele

Prostaglandinele (PG) sînt acizi grași nesaturați cu 20 C și un inel ciclopentan, prezente în cele mai multe țesuturi, unde exercită acțiuni bio-

tizate doar ca răspuns la stimuli și apoi metabolizate rapid prin 3 stadii esențiale și anume: dehidrogenarea în C_{15} , cu reducerea consecutivă a dublei legături $\Delta 13$ sub acțiunea 15-hidroxi-dehidrogenazei, prezentă în

special în plămînii și rinichii mamiferelor, rezultînd un compus inert metabolic (15-cetoprostaglandina). Această etapă este urmată imediat de reducerea dublei legături $\Delta 13$, prin β -sau ω -oxidare, rezultînd metaboliți Ω -1 și Ω -2-hidroxi și acizi dicarboxilici (fig. 24). Metabolizarea extrem de rapidă a PG dovedește că aceste substanțe extrem de active pot acționa doar la nivelul celulelor care le-au produs sau în vecinătatea acestora.

Din medulara rinichiului de iepure au fost izolate trei prostaglandine și anume PGA_2 (medulina), PGE_2 și $\text{PGF}_{2\alpha}$ (54), cea mai importantă cantitativ și prin proprietățile sale biologice fiind PGE_2 . Prostaglandinsintetaza a fost decelatată în fracțiunea microsomială a medularei renale, zonă care de altfel sintetizează cantități excesiv de mari de PG comparativ

sediul probabil al sintezei PG sint tubii colectori. Enzima principală care metabolizează PG (15-OH-dehidrogenaza) are activitate maximă în zona corticală și mult mai slabă în zona medulară, disocierea între sediul producerii maxime și cel al metabolizării maxime avînd implicații funcționale încă necunoscute (66).

PG exercită influențe variate asupra rinichiului. În privința corelațiilor dintre PG și descărcările de renină nu s-a putut evidenția încă un raport între perfuzia i.v. de PGE_1 și PGE_2 la cîini sau perfuzia de PGA la om și ARP, decît la doze foarte mari, care produc depleție sodată și hipovolemie (93). Mai recent s-a dovedit însă că alte prostaglandine (PGI_2 și mai puțin PGD_2) stimulează secreția de renină prin mecanisme netubulare. Injectarea la artera renală a PGA , și mai ales a PGE , produce creș-

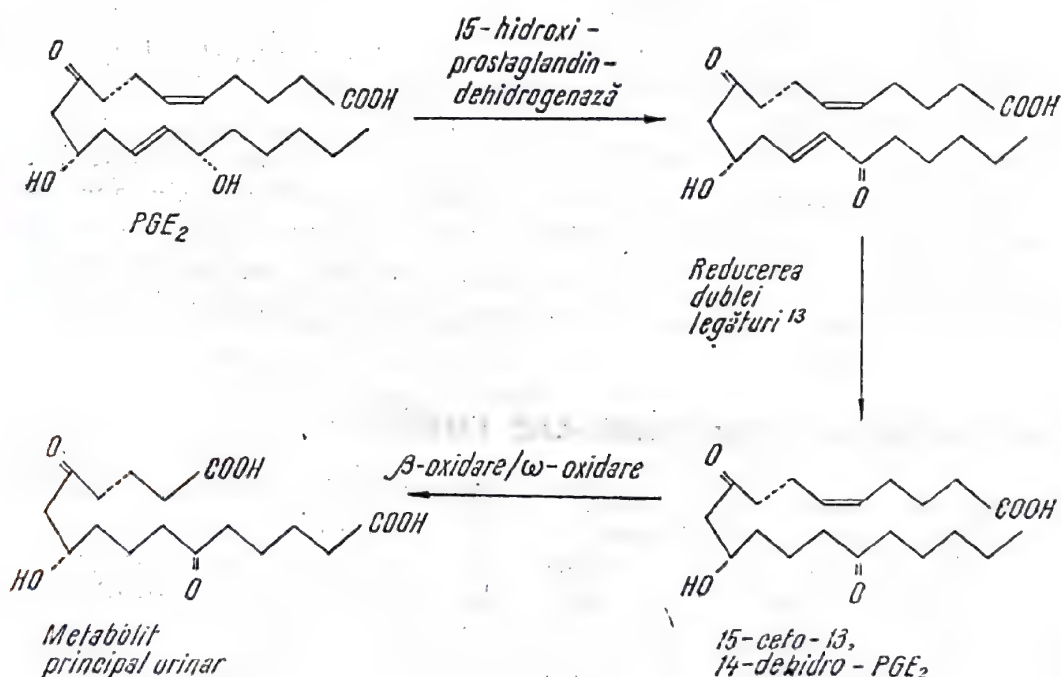


Fig. 24 — Dezintegrarea la om a PGE_2 .

cu zona corticală, PG sintetizate fiind descărcate din reticulul endoplasmic în citoplasmă sau în lichidele extracelulare ale medularei interne. Prin metode histochimice s-a dovedit că

terea FSR și natriureză, fără a modifica semnificativ RFG, rezultate care au sugerat ipoteza că PG renale ar acționa ca hormoni natriuretici. Ipoteza este contrazisă de experiențele

care au arătat că PGE este crescută numai în rinichii șobolanilor cu dietă hiposodată și este scăzută la animalele cu dietă hipersodată (91). Pe vezica de broască PGE inhibă acțiunea ADH, iar indometacina — inhibitor al sintezei PG — potențează acțiunea ADH, rezultate care duc la concluzia că PGE ar fi un modulator intrarenal al acțiunii ADH. Dar în cursul unei diureze aproape maxime — situație în care secreția de ADH este sistată — injectarea în artera renală de PGE₁ mărește diureza fracțională și *clearance*-urile fracționale ale Na⁺ și apei libere, ceea ce sugerează inhibiția reabsorbției Na⁺ și apei la nivelul nefronului proximal. Probabil că limitarea reabsorbției de Na⁺ și apă este consecința creșterii presiunii hidrostatice în capilarele peritubulare, consecutiv creșterii masive a FSR sub influența PG. Deoarece perfuzia în artera renală de angiotensină II sau de epinefrină este urmată de scăderea inițială a FSR și apoi de inversarea efectului vasopresor, concomitent cu creșterea concentrației PGE₂ în singele venei renale, s-a considerat că PGE₂ ar fi modulatorul FSR, concluzie întărită și de constatarea că indometacina, care abolește eliberarea de PG, potențează efectul presor al angiotensinei II și al epine-

frinei (4). Pe rinichiul izolat de cîine s-a arătat că după administrare de indometacină fluxul sanguin și distribuția fracțională a singelui sînt diminuate constant la nivelul corticalei interne, concomitent cu creșterea distribuției fracționale a medularei externe, dovadă că PGE₂ acționează în special asupra vascularizației medulare renale (60). S-a susținut că bradikinină ar produce vasodilatație renală, cel puțin parțial, prin eliberare de PGE₂, deoarece indometacina diminuează creșterea FSR produsă de injectarea în artera renală de bradikinină, concomitent scăzînd și eliberarea de PGE₂. Funcția PGF_{2α} nu este încă cunoscută.

Rolul PG renale în patologia hipertensiunilor este corelat recent de funcția depresoare a rinichiului, deficiența PGE₂, care ar acționa în special asupra FSR și a excreției de Na⁺, sau a PGA, care nefiind epurată de plămîni ar servi ca vasoconstrictor periferic, fiind considerate drept cauze ale hipertensiunii (60). Problema este încă neclarificată, mai ales că din medulara renală s-a extras un lipid neutru cu acțiunea vasodilatatoare, iar autotransplantul de medulară renală la șobolani cu hipertensiune malignă diminuează nivelul tensional (65).

Mecanismele nervoase de reglare

Rinichiul este unul dintre organele cele mai bogat innervate, primind fibre cu originea în special din plexul celiac, dar și fibre din nervii intermezenteric, toracic și splanhnic superior și din plexul hipogastric superficial. Cercetări mai vechi au arătat că fibre nervoase, majoritatea adrenergice, prezente în aria de distribuție a arterelor interlobare, arcuate și interlobulare, ajung în contact cu arteriolele aferente și unele vase drepte, dar nu se distribuie și glomerulilor, arterio-

lelor eferente și tubilor. Fibrele colinergice, mai puține ca număr, au aceeași distribuție ca și cele adrenergice (81), dar nu degenerază după denervarea renală ca fibrele adrenergice, probabil din cauză că au pericarionul chiar în hilul renal. Cercetările recente histochimice și electronomicroscopice au demonstrat că majoritatea fibrelor vegetative renale sînt adrenergice și se distribuie ambelor arteriole glomerulare, celulelor granulate ale aparatului juxtaglomerular și tubilor perivascu-

lari, realizând cu aceste diverse structuri joncțiuni neurovasculare și neurotubulare similare sinapselor.

Cu toate că aceste date morfologice sugerează un rol important al controlului nervos al activității renale, obișnuit se admite că sistemul nervos central nu participă la menținerea rezistenței bazale renale și nici nu intervine direct în controlul elaborării urinei, ci doar indirect prin influențele pe care le exercită asupra hemodinamicii renale. Această concluzie se bazează în special pe faptul că rinichiul denervat și chiar transplantat se comportă normal, atât în condiții obișnuite, cât și cu ocazia unor suprasolicitări funcționale. Aserțiunea nu este complet exactă, deoarece, deși rinichiul denervat nu își modifică fluxul sanguin și nici rata filtrării glomerulare, diureza crește ușor, iar răspunsul vasoconstrictor la hipercapnie, prezent pe rinichiul intact, este abolit. Recent s-au adus dovezi experimentale că sistemul nervos central exercită influențe asupra funcției renale și că perturbări în limite fiziologice ale activității nervoase renale pot avea efecte majore asupra răspunsurilor renale vasculare, umorale și tubulare (23).

Stimularea nervilor renali, a nervilor splanhnici, a regiunii vasopresoare bulbare, a unor arii din pedunculul cerebral, a regiunii presoare din hipotalamusul posterior și a unor zone corticale (mai ales partea anterioară a lobului temporal) determină o intensă vasoconstricție renală, scăderea FSR, a RFG și a diurezei. Efectele se exercită în special asupra arteriolei aferente, în cazul unor stimulări nervoase foarte puternice vasoconstricția acestor arteriole fiind atât de intensă încât poate determina chiar sistarea diurezei. Unele cercetări mai vechi sugerau că stimularea nervilor vegetativi renali determină o redistribuție intrarenală a fluxului sanguin renal, cu vasoconstricție corticală intensă și drenarea sîngelui spre zona juxtame-

dulară, dar cercetări recente cu microsferă radioactive au demonstrat că scăderea cu 50% a fluxului sanguin total renal, obținută prin stimularea splanhnicului, produce scăderea omogenă a distribuției fluxului sanguin cortical (82). Influențele nervoase extrinseci se admite că s-ar exercita numai în anumite condiții anormale, în special ca urmare a variațiilor volemiei, condiții în care rinichiul intervine, în cadrul unor adaptări multiple și complexe, pentru menținerea și/sau normalizarea volemiei.

Hemoragiile ușoare (10% din volumul sanguin total), efectuate la animale cu denervare sino-aortică, măresc semnificativ frecvența impulsurilor în nervii renali, efect abolit de vagotomie (13) (69). Aceste cercetări demonstrează că scăderea posthemoragică a volemiei influențează anumiți receptori vagali cardio-pulmonari situați în zone cu presiune joasă (atriul stîng și venele pulmonare) (33), care, la rîndul lor, măresc activitatea nervilor simpatici renali, consecutiv scăzînd FSR, FG și pierderile de lichide electrolitice, astfel fiind prevenite scăderi suplimentare ale volemiei. În asemenea condiții este influențată concomitent și rata descărcărilor de renină, fapt care ridică problema dacă modificările irigației renale sînt consecința eliberării reninei din celulele juxtaglomerulare sub efect direct neural, sau indirect consecutiv modificărilor vasomotorii intrarenale mediate de simpatic (84). Constatarea că descărcările neurale de renină continuă și după blocarea răspunsurilor vasomotorii mediate de simpatic (104), sprijină în special prima ipoteză, dar răspunsul nu a fost dat încă definitiv. Nu este însă exclus ca influența stimulării receptorilor cardio-pulmonari asupra rinichiului să acționeze și prin intermediul secreției renale de prostaglandine, deoarece s-a demonstrat recent că blocarea vagului determină dublarea concentrației atât a reninei

cît și a prostaglandinelor E_2 (56), fapt deosebit de important deoarece secrețiile de renină și protaglandine sînt intim corelate, blocarea sintezei prostaglandinelor inhibînd și secreția de renină (73).

Creșterile volemiei cu 10%, acționînd asupra acelorași receptori vagali cardio-pulmonari, au efecte inverse asupra activității bioelectrice a nervilor renali, abolite de asemenea de vagotomie (13), dar și de secționarea rădăcinilor dorsale T_1-T_5 , dovadă că și receptorii cardiaci cu aferență simpatică pot influența activitatea nervilor simpatici renali (96).

Creșterea activității nervilor renali sau denervarea rinichiului influențează excreția urinară de sodiu, efect atribuit tulburărilor hemodinamicii intrarenale consecutiv modificărilor aferenței nervoase. Cercetările recente (24) (14) au demonstrat însă că modificările excreției renale a sodiului, consecutive stimulării nervilor renali sau denervării renale, sînt produse direct de eferențele nervoase vegetative. Stimularea nervilor renali cu un curent electric slab, care nu modifică nici FSR și nici RFG, produce diminuarea excreției urinare de sodiu în medie cu 17,3%, efectul antinatriuretic fiind abolit atît de fenoxibenzamină (antagonist al α -receptorilor adrenergici) cît și de guanetidină (simpatoplegic). Aceste experiențe sugerează că există un anumit nivel al stimulării electrice nervoase care mărește reabsorbția tubulară a sodiului, fără a produce modificări hemodinamice intrarenale, răspuns mediat direct de inervația adrenergică tubulară, deoarece este abolit de drogurile blocante adrenergice. Același răspuns antinatriuretic se produce și prin stimularea baroreceptorilor carotidieni, în condițiile menținerii constante a presiunii de perfuzie a rinichiului (24). Blocada renală la angiotensină II cu l-sarcozin-8-alanin angiotensină II și a sintezei prostaglandinelor cu indometacină nu

modifică răspunsul antinatriuretic al stimulării nervilor renali, demonstrînd că acest efect se realizează direct și nu pînă intermediul acțiunii intrarenale a angiotensinei II sau a prostaglandinelor. S-a adus și dovada inversă, diminuînd traficul impulsurilor simpatice prin nervii renali prin distensia atriului stîng sau prin stimularea electrică a ganglionului stelat. În condițiile menținerii nemodificate a presiunii renale de perfuzie și a RFG, s-a produs creșterea atît a diurezei cît și a excreției urinare de sodiu.

Prin studiul ratei filtrării glomerulare a nefronului izolat (SNGFR) (fig. 25) s-a arătat că după denervarea renală reabsorbția absolută a apei din tubul proximal a scăzut de la 16,5 la 9,9 ml/min, corespunzător unei reduceri fracționale a reabsorbției de la 54 la 33%, raportul inulinei lichid tubular/plasmă a scăzut semnificativ în probele recoltate atît din tubii contorți proximali cît și din cei distali, iar concentrația Na^+ , nemodificată în li-

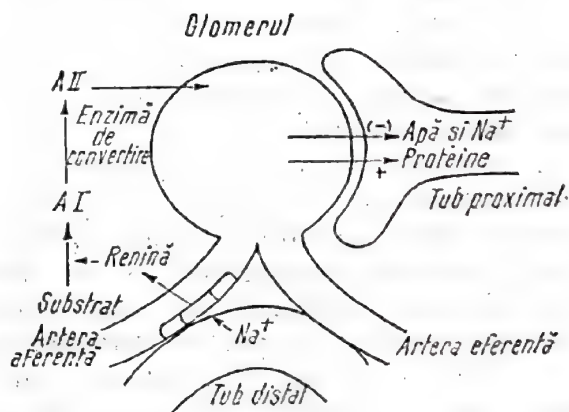


Fig. 25 — Reglarea filtrării glomerulare într-un nefron izolat (după Ardaillou, 1979).

chidul colectat de la începutul tubilor contorți distali, era mult crescută în lichidul din segmentele terminale ale tubilor distali. Aceste rezultate dovedesc că diureza și natriureza după denervare renală sînt rezultatul diminuării reabsorbției tubulare proximale, deoarece reabsorbția a fost crescută în părțile mai distale ale tubilor

și cantitatea filtrată de Na^+ pe întreg rinichiul, cât și pe fiecare nefron, nu a fost modificată (14). Pentru a exclude participarea unor „forțe fizice” în patogenia modificărilor reabsorbției Na^+ și apei după denervare, s-au determinat presiunile hidrostatice în microcirculația renală și în tubi și s-a găsit că modificările presiunii din tubii proximali și distali au fost minime și opuse direcțional celor necesare pentru a diminua reabsorbția, iar presiunile în capilarele glomerulare, vasele în stea și vasele intermediare peritubulare au fost nemodificate.

Efectele denervării au fost similare la animalele cu expandare de 10% a greutății prin soluție salină izotonă, deoarece, deși expandarea volumului lichidelor extracelulare deprimă reabsorbția proximală, în schimb, mărește compensator rata de reabsorbție în segmentele mai distale. La aceste animale după denervare renală nu s-a modificat FSR sau RFG, dar imediat s-a instalat creșterea importantă a diurezei și natriurezei, deși valorile de fond erau foarte crescute. S-a observat însă că în timp ce în rinichiul denervat fluxul urinar și excreția de Na^+ au crescut cu 70%, în rinichiul cu inervație intactă s-a produs o scădere compensatoare a diurezei și a natriurezei și de aceea suma eliminărilor hidro-saline nu a fost modificată, dar după denervare a scăzut marcat atât reabsorbția absolută cât și cea relativă a apei în tubul proximal. Reabsorbția absolută a Na^+ a scăzut mult după denervare în tubii proximali și a crescut compensator în segmentele mai distale ale nefronului. Deși cercetările efectuate nu permit a se da un răspuns definitiv în

privința unui efect neural asupra tubului contort distal, ele dovedesc prezența unei influențe nervoase „tonice” asupra rinichiului după expendarea volumului extracelular.

Pe modelul experimental al SNGFR stimularea capătului distal al unui nerv splanhnic produce diminuarea cu aproximativ 25% a diurezei și excreției de Na^+ , neînsoțite de modificări ale FSR sau ale RFG. Aceste experiențe, deși dovedesc clar că stimularea nervilor renali activează reabsorbția proximală a apei și Na^+ , nu pot preciza dacă efectul neural este direct, adică este exercitat prin eliberarea unui neurotransmițător sau prin modificări electrice la nivelul terminațiilor nervoase, sau este indirect, incluzând unul din sistemele umorale.

Diureza și natriureza crescute, neînsoțite de modificări ale FSR sau ale RFG, au fost prezente și la 1—2 săptămâni după denervare, iar după expandarea volumului lichidelor extracelulare cu 3% excreția de Na^+ a fost mai mare la nivelul rinichiului denervat, ca urmare a inhibiției reabsorbției distale a Na^+ pentru că reabsorbția proximală practic nu s-a modificat (14).

Aceste rezultate recente dovedesc că, deși rinichiul își poate continua activitatea aproape normal în lipsa controlului nervos, totuși în condiții normale influențele nervoase intervin, în corelații complexe cu cele umorale, atât în reglarea irigației glomerulare cât și a eliminărilor urinare de apă și Na^+ integrând rinichiul în cadrul mecanismelor sistemice de reglare a homeostaziei hemodinamice și a echilibrului hidro-salin.

Bibliografie selectivă

1. ALKEN, J.W., VANE, J.R. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1973, 184, 678.
2. ASSAYKEEN, T.A., TANIGAWA, H., ALLISON, D.J. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1974, 26, 285.
3. ARDAILLOU, R. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1979, 29, 23, 1 943.
4. BARAJAS, L. — *Fed. Proc.*, 1978, 37, 5, 1 192.
5. BARAJAS, L. — *Science*, 1971, 172, 485.
6. BLAINE, E.H., DAVIS, J.O., WITTY R.T. — *Circulat. Res.*, 1970, 27, 1 081.

7. BLAINE, E.H., DAVIS, J.O., HARRIS, P.D. — *Circulat. Res.*, 1972, 30, 713.
8. BOHR, D.F., UCHIDA, E. — *Circulat. Res.*, 1967, suppl. II, 20–21, 135.
9. BOUCHER, O., RIEDEL, B., ERKOCAK, A. — *Veth. Anat. ges. Anat. Anz. Erg.*, 1967, 120, 243.
10. BOUCHER, R., ASSOLIN, J., GENEST, J. — *Circulat. Res.*, 1974, suppl. I, 34–35, 203.
11. BRENNAN, L.A., MULCAHY, J.J., CARRETERO, O.A., MALVIN, R.L., GAIS, P., KAYE, M. — *Amer. J. Physiol.*, 1974, 227, 1 289.
12. BUNAG, R.D., KANEKO, Y., VANDER, A.J. — Control of Renin Release. In: Renal Hypertension" (sub red. Page, I, H., McCubbin, W.), cap. III. Year Book, Chicago, 1969, p. 1 411.
13. CLEMENT, D.L., PELLETIER, C.L., SHEPHERD, J.T. — *Circulat. Res.*, 1972, 31, 824.
14. COLINDRES, R.E., GOTTSCHALK, C.W. — *Fed. Proc.*, 1978, 37, 5, 1 218.
15. COOKE, C.R., BROWN, T.C., ZACHERLE, B.J., WALKER, G.W. — *J. clin. Invest.*, 1970, 49, 1 630.
16. DAVIS, J.O. — *Fed. Proc.*, 1977, 36, 5, 1 753.
17. DAVIS, J.O. — *Amer. J. Med.*, 1973, 55, 333.
18. DAVIS, J.O. — *Fed. Proc.*, 1977, 36, 5, 1 753.
19. DAVIS, J.O., FREEMAN, R.H. — *Physiol. Rev.*, 1976, 56, 1, 1.
20. DAY, R.P., LUETSCHER, J.A., GONZALES, C.M. — *J. clin. Endocr. Metab.*, 1975, 40, 1 078.
21. DE LUCA, H.F. — *New. Engl. J. Med.*, 1973, 289, 359.
22. DEQUIEDT, PH. — *Lille Med.*, 1979, 24, 1, 57.
23. DI BONA, G.F. — *Fed. Proc.*, 1978, 37, 5, 1 191.
24. DI BONA, G.F. — *Fed. Proc.*, 1978, 37, 5, 1 214.
25. DI BONA, G.F. — *Amer. J. Physiol.*, 1971, 221, 511.
26. EGGENA, P., CHU, C.L., BARRETT, J.D., SAMBBI, M.P. — *Biochim. Bioph. Acta*, 1976, 427, 208.
27. ERDÖS, E.G. — *Fed. Proc.*, 1977, 36, 5, 1 760.
28. FREEMAN, R.H., DAVIS, J.O., LOHMEIER, T.E., SPIELMAN, W.S. — *Fed. Proc.*, 1977, 36, 5, 1 766.
29. FREEMAN, R.H., DAVIS, J.O., GOTTSCHALL, R.W., JOHNSON, J.A., SPIELMAN, W.S. — *Circulat. Res.*, 1974, 35, 307.
30. GANONG, W.F. — *Fed. Proc.*, 1977, 36, 5, 1 771.
31. GANONG, W.F. — Review of Medical Physiology, ed. a VIII-a, Lange Medical Publications, Los Altos, 1977.
32. GIEBISCH, G., KLOSE, R.M., WINDHAGER, E.E. — *Amer. J. Physiol.*, 1964, 206, 687.
33. GOETZ, K.L., BOND, G.E., ALVAM, D.D. — *Physiol. Rev.*, 1975, 55, 2, 157.
34. GOLDFARB, B., TOBIAN, L. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* — 1963, 112, 65.
35. GOULD, A.B., GOODMAN, S.A., ONESTI, G. — *Circulation*, 1974, 50, 3, 32.
36. GUYTON, A.C. — Textbook of Medical Physiology, W.B. Saunders Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1976.
37. HAULICĂ, I., PETRESCU, GH., BRĂNIȘTEANU, D.D., ROȘCA, V., BATAN GH. — *J. Physiol. (Paris)*, 1974, 68, 1.
38. HOFBAUER, K.G., ZSCHIEDRICH, H., HACKEN-THAL, E., GROSS, F. — *Circulat. Res.*, 1974, suppl. I, 34–35, 1–193.
39. HOLLENBERG, N.K., ADAMS, D.F., MENDELL, P., ABRAMS, H.L., MERRILL, J.P. — *Clin. Sci. Mol. Med.*, 1973, 45, 733.
40. HUIDOBRO, F., BRAUN-MENENDEZ, E. — *Amer. J. Physiol.*, 1942, 137, 47.
41. ISAC, R., MERCERON, R.E., CAILLENS, G., RAYMOND, J.P., ARDAILLOU, R. — *J. clin. Endocr. Metab.*, 1978, 47, 18.
42. ISRAELIT, H.H., RECTOR, F.C., SOLDIN, D.W. — Proc. 6-th Ann. Meeting Am. Soc. Nephrol., Washington, D.C., 1973, p. 53.
43. ITSKOVITZ, H.D., MC GIFF, J.C. — *Circulat. Res.*, 1974, suppl. I, 34–35, 65.
44. JOHNSON, J.A., DAVIS, J.O., WITTY, R.T. — *Circulat. Res.*, 1971, 29, 646.
45. JOHNSON, J.A., DAVIS, J.O., WITTY, R.T. — *Circulat. Res.*, 1971, 29, 653.
46. KALOYANIDES, G.J., BASTRON, R.D., DI BONA, G.F. — *Amer. J. Physiol.*, 1973, 225, 95.
47. KISHIMOTO, T., MAC KAWA, M., ALEC, Y., YAMAMOTO, K. — *Kidney Intern.*, 1973, 4, 295.
48. KOHLSTAEDT, K.G., PAGE, I.H. — *J. exp. Med.*, 1940, 72, 201.
49. KOPLAN, N.H. — *J. Amer. med. Ass.*, 1977, 238, 7, 611.
50. KOTCHEN, T.A., MAULI, K.I., LUKE, R., REES, D., FLAMENHAUM, W. — *J. clin. Invest.*, 1974, 54, 1 279.
51. LA GRANGE, R.G., SLOOP, C.H., SCHMID, N.E. — *Circulat. Res.* 1973, 33, 704.

52. LARAGH, J.H., CASE, D.B., WALLACE, J.M., KEIM, H. — *Fed. Proc.*, 1977, 36, 5, 1 781.
53. LECKIE, G., MC CONNELL, A. — *Circulat. Res.* 1975, 36, 513.
54. LEE, J.B., COVINO, B.G., TAKMAN, B.H., SMITH, E.R. — *Circulat. Res.*, 1965, 17, 57.
55. LOWE, R.D. — *Lancet*, 1964, ii, 183.
56. MANCIA, G.J., ROMERO, J.C., STRONG, C.G. — *Acta physiol. lat. amer.*, 1974, 24, 555.
57. MARGOLIUS, H.S., HOROWITZ, D., GELLER, R., ALEXANDER, R.W., GILL, J.R., PISANO, J.J., KEISER, H.R. — *Circulat. Res.*, 1974, 35, 812.
58. MARGOLIUS, H.S., HOROWITZ, D., PISANO, J.J., KEISER, H.R. — *Circulat. Res.*, 1974, 35, 820.
59. MC DONALD, K.M. — *Circulat. Res.*, 1974, 34, 112.
60. MC GIFF, J.C., CROWSHAW, K., ITSKOVITZ, H.D. — *Fed. Proc.*, 1974, 33, 39.
61. MEYER, D., IERUSALEM, C., WALVIG, F. — *Z. Zellforsch.*, 1967, 83, 508.
62. MIKELACHIS, A.M., HORTON, R. — *Circulat. Res.*, 1970, suppl. I, 1970, 185.
63. MICHELAKIS, A.M., CAUDLE, J., LIDDLE, G.W. — *Proc. Soc. exp. Biol.* (N.Y.), 1969, 130, 748.
64. MOUW, D.R., VANDER, A.J. — *Amer. J. Physiol.*, 1970, 219, 822.
65. MUIRHEAD, E.E., GERMAIN, G., LEACH, B.E., PITCOCK, A., STEPHENSON, P., BROOKS, B., BROSINS, W.L., DANIELS, E.G., HINMAN, J.W. — *Circulat. Res.* 1972, 31, suppl. II, 161.
66. MULROW, P.J. — Renal Hormones in The Kidney (sub red. Brenner, B.M., Rector, F.C.), W.B. Saunders Comp., Philadelphia-Londra, Toronto, 1976, p. 477.
67. NASH, F.D., ROSTORFER, H.H., BAILIE, M.D., WATHEN, R.L. — *Circulat. Res.*, 1968, 22, 473.
68. OSMOND, D.H., ROSS, L.J., SCAIF, K.D. — *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 1973, 51, 708.
69. PELLETIER, C.L., EDIS, A.J., SHEPHERD, J.T. — *Circulat. Res.*, 1971, 29, 626.
70. PLOTH, D.W., NAVAR, L.G. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 2 280.
71. RECTOR, J.B., STEIN, J.H., BAY, W.H., OSGOOD, R.W., FERRIS, T.F. — *Amer. J. Physiol.*, 1972, 222, 1 125.
72. ROJO-ORTEGA, J.M., GRANGER, P., BOUCHER, R., GENEST, J. — *Nephron*, 1970, 7, 61.
73. ROMERO, J.C., DUNLAP, C.L., STRONG, C.G. — *J. clin. Invest.*, 1976, 58, 282.
74. SEALEY, J.E., LARAGH, J.H. — *Circulat. Res.*, 1975, suppl. I, 36–37, 10.
75. SHADE, R.E., DAVIS, J.O., JOHNSON, J.A., WITTY, R.T. — *Circulat. Res.*, 1972, 31, 719.
76. SCHNERMANN, J., PERSSON, A.E.G., AGERUP, B. — *J. clin. Invest.*, 1973, 52, 862.
77. SCHRIER, R.W., REID, I.A., BERLT, T., EARLEY, L.E. — *Clin. Sci., Mol. Med.*, 1975, 48, 83.
78. SKEGGS, L.T., LEVINE, M., LENTZ, K.E., KAHN, J.R., DORER, F.E. — *Fed. Proc.*, 1977, 36, 5, 1 755.
79. SKINNER, S.L., MC CUBBIN, J.W., PAGE, I.H. — *Circulat. Res.* 1964, 15, 64.
80. SPANOS, E., PIKE, J.W., HANSSLER, M.R. — *Life Sci.*, 1976, 19, 1 751.
81. STEIN, J.H. — The Blood Circulation in The Kidney (sub red. B.M. Brenner, F.C. Rector), W.A. Saunders Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1976, p. 215–251.
82. STEIN, J.H., BOONJARERN, S., MAUK, R.C., FERRIS, T.F. — *J. clin. Invest.*, 1973, 52, 39.
83. TAQUINI, A.C., BLAQUIER, P., TAQUINI, A.C. — *Canad. med. Ass. J.*, 1964, 90, 210.
84. THAMES, M.D. — *Fed. Proc.*, 1978, 37, 5, 1 209.
85. TAUB, K. CALDICOTT, W.J., HOLLENBERG, N.K. — *J. clin. Invest.*, 1977, 59, 528.
86. THURAU, K., DAHLHEIM, H., GRÜNER, A., MASON, J., GRANGER, P. — *Circulat. Res.*, 1972, suppl. II, 30–31, 182–186.
87. THURAU, K., SCHNERMANN, J., NAGEL, W., HORSTER, M., WOHL, M. — *Circulat. Res.*, 1967, suppl. II, 20–21, 79–90.
88. THURAU, K. — Intrarenal Action of Angiotensin. In: „Angiotensin“ (sub red. Page, I.H., Bumpus, F.M.), Springer Verlag, New York, 1974, p. 475–489.
89. TOBIAN, L., TOMBOULIAN, A., JANACEK, J. — *J. clin. Invest.*, 1959, 38, 605.
90. TOBIAN, L., BRADEN, M., MANCY, J. — *J. Lab. clin. Med.*, 1964, 64, 1 011.
91. TOBIAN, L., O'DONNELL, M., SMITH, P. — *Circulat. Res.*, 1974, suppl. I, 34, 83.
92. VANDER, A.J. — *Amer. J. Physiol.*, 1970, 219, 455.

93. VANDER, A.J., LUCIANO, J.R. — *Circulat. Res.*, 1967, suppl. II, 20—21 69—77.
94. VANDER, A.J., MILLER, R. — *Amer. J. Physiol.*, 1964, 207, 537.
95. VANDONGEN, R., PEART, W.S., BOYD, G.W. — *Circulat. Res.*, 1974, 47, 471.
96. WEAVER, L.C. — *Fed. Proc.*, 1976, 35, 239.
97. WINER N. CHOKSHI., D.S., YOON, M.S., FREEDMAN, A.D. — *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1969, 29, 1 168.
98. WITTY, R.T., DAVIS, J.O., JOHNSON, J.A., PREWITT, R.L. — *Amer. J. Physiol.*, 1971, 221, 1 666.
99. WITTY, R.T., DAVIS, J.O., SHADE, R.E., JOHNSON, J.A., PREWITT, R.L. — *Circulat. Res.*, 1972, 31, 239.
100. WITTY, R.T., DAVIS, J.O., JOHNSON, J.A., PREWITT, R.L. — *Amer. J. Physiol.*, 1971, 221, 1 666.
101. WITTY, R.T., DAVIS, J.O., SHADE, R.E., JOHNSON, J.A., PREWITT, R.L. — *Circulat. Res.*, 1972, 31, 339.
102. WONG, P.Y., TALAMO, R.C., WILLIAMS, G.H., CALMAN, R.W. — *J. clin. Invest.*, 1975, 55, 691.
103. ZANCHETTI, A., NELLS, A. — *Clin. Sci. Mol. Med.*, 1975, 48, 215—223.
104. ZANCHETTI, A., STELLA, A. — *Clin. Sci. Mol. Med.*, 1975, 48, 2 158.

FUNCȚIA DE FORMARE A URINII

Rinichii îndeplinesc rolurile lor complexe în menținerea homeostaziei mediului intern prin formarea și eliminarea de urină în cantități și cu compoziție adecvată față de necesitățile organismului. Formarea urinei este un proces extrem de complex, rezultat a 3 procese fundamentale: ultrafiltrarea glomerulară, reabsorbția și secreția tubulară, procese la care participă întreg nefronul. Concepția actuală asupra mecanismelor de formare a urinei este rezultatul unor cercetări minuțioase și complexe, începute încă acum aproape un secol și jumătate de Bowman (1842) care, descriind structura glomerulului, a sugerat și funcția de filtru, considerînd că procesul de filtrare asigură doar apa, iar substanțele dizolvate ar fi adăugate în tubi prin secreție. Numai după doi ani Ludwig (1844) susținea că prin filtrare glomerulară se elimină atît apa cît și substanțele dizolvate, iar în tubi se produce doar reabsorbția apei, care are ca rezultat concentrarea urinei. Cushny (1917) susținea că formarea urinei este rezultatul unei ultrafiltrări a plasmiei, ultrafiltratul suferind la nivel tubular doar o reabsorbție constantă „indiferent de necesitățile de moment ale organismului”. De abia Marshall (1925) precizează existența și importanța mecanismului secretor în formarea urinei. Verificarea diverselor teorii asupra mecanismelor implicate în formarea urinei începe cu cercetările efectuate de Richards (1938), care, prin punctii efectuate la diverse nive-

luri ale nefronului, recoltează probe de urină, în care cu ajutorul unor micrometode efectuează determinări cantitative ale principalilor constituenți urinari, furnizînd informații extrem de prețioase pentru natura și sediul proceselor de prelucrare a ultrafiltratului glomerular. Introducerea metodei *clearance*-urilor (Rehberg — 1926, Homer. Smith — 1937, Shannon — 1939 etc.) realizează noi progrese în aprofundarea cunoștințelor asupra funcțiilor renale la animale dar și la om, atît în condiții normale cît și în patologia renală. Perfecționările tehnice mai recente, în special posibilitatea efectuării de micropuncții în diverse segmente tubulare la mamifere, precum și microperfuziile nefronilor izolați sau a segmentelor tubulare izolate, au permis de data aceasta cunoașterea directă a tuturor modificărilor ultrafiltratului glomerular în fiecare segment tubular.

În general, cînd se descrie funcția renală se analizează diversele activități ale nefronului, pornindu-se de la premiza, de altfel inexactă, că toți nefronii sînt identici structural și funcțional. Procesul formării urinei începe prin ultrafiltrarea plasmiei din capilarele glomerulare, printr-o structură complexă denumită membrană filtrantă, la constituirea căreia iau parte atît structurile capilare cît și cele capsulare. Ultrafiltrarea este un proces selectiv numai în ceea ce privește macromoleculele, în rest în ultrafil-

trat se găsesc toți constituenții plasmatici în concentrații similare cu cele din plasmă. Ulterior, pe măsură ce ultrafiltratul străbate diversele segmente tubulare, au loc multiple și complexe procese de reabsorbție și secreție, unii din constituenții filtrați fiind reabsorbiți complet nu mai apar în urina definitivă (glucoză, aminoacizi), alții sînt reabsorbiți parțial (ureea etc.), iar alții sînt reabsorbiți în mare parte în segmentele tubulare proximale și secretați în cele distale în cantități

adequate pentru menținerea compoziției lichidelor organismului (K^+ , acidul uric etc.). Printre substanțele reabsorbite în cantități impresionante, dar perfect corelate cu starea echilibrului hidro-electrolitic al organismului, este și apa, care filtrată zilnic în cantități de aproximativ 180 l, ajunge în final doar la 1—1,5 l. Deci formarea urinei este rezultatul acțiunii a 3 procese: filtrarea, reabsorbția și secreția.

Ultrafiltrarea glomerulară

Cercetările recente au furnizat numeroase date care au permis aprofundarea cunoștințelor asupra factorilor și mecanismelor care intervin în procesul ultrafiltrării glomerulare. Astfel, s-a dovedit că membrana filtrantă (denumire care nu trebuie confundată cu vreo structură anatomică, deoarece se referă la proprietățile funcționale ale mai multor structuri anatomice care despart lumenul capilar de spațiul intracapsular) nu se comportă ca o membrană inertă ci, prin proprietățile ei fizico-chimice, controlează calitativ procesul ultrafiltrării, permițînd trecerea unor constituenți plasmatici și blocînd transferul altora, iar prin dimensiunile suprafeței sale controlează cantitativ procesul. Date importante au fost aduse și în privința factorilor fizici de care depinde efectiv procesul ultrafiltrării.

Permeabilitatea membranei filtrante

Plasma din capilarele glomerulare ultrafiltrează printr-o membrană complexă, constituită intern din epiteliul capilar fenestrat, extern din interdigitațiile citoplasmatiche ale epiteliului capsulei Bowman, iar între ele de mem-

branele bazale contopite ale celor două structuri epiteliale în contact (a se vedea „Anatomia funcțională a rinichiului“). Asemuită membranelor semipermeabile cu „pori“ de anumite dimensiuni, care lasă să treacă doar substanțele dizolvate avînd greutate moleculară sub o anumită limită, membrana filtrantă glomerulară s-a dovedit extrem de complexă din punct de vedere funcțional.

Procesul ultrafiltrării prin membrana glomerulară depinde în primul rînd de dimensiunile și greutatea moleculară a substanțelor dizolvate din plasmă. Cercetări recente au precizat că substanțele cu greutate moleculară pînă la 40 000 străbat cu ușurință membrana filtrantă, dextranii cu greutate moleculară 55 000 nu trec deloc, iar albumina cu greutate moleculară 68 000 filtrează într-o proporție de numai 0,2% din cantitatea totală plasmatică, probabil numai atunci cînd capătul terminal al moleculei ajunge la nivelul „porului“, posibilitate rară deoarece forma alungită a moleculelor de albumină le face ca în cea mai mare parte să fie paralele cu endoteliul capilar. S-a mai precizat că moleculele proteice cu rază pînă la 40 Å străbat cu relativă ușurință membrana glomerulară, în timp ce moleculele cu rază mai mare de 100 Å nu o pot stră-

bate, acest fapt explicând transferul rapid al proteinelor mici și al polipeptidelor în ultrafiltrat, deși concentrația lor plasmatică este foarte scăzută. Impermeabilitatea membranei glomerulare pentru proteinele plasmatiche explică lipsa lor din urina definitivă, precum și concentrația cationilor cu 5% mai mică și a anionilor cu 5% mai mare în ultrafiltrat, față de nivelul plasmatic, conform echilibrului Gibbs-Donnan, diferențe lipsite de importanță practică.

Studiul filtrării dextranilor și al polivinilpirolidonei a furnizat de asemenea date importante asupra factorilor de care depinde permeabilitatea membranei glomerulare. *Clearance*-ul acestor substanțe, cu structură chimică și formă moleculară omogene, dar cu greutate și dimensiuni moleculare diferite, a fost determinat comparativ cu cel al inulinei, deoarece dextranii și polivinilpirolidona, la fel ca și inulina, filtrează rapid și, ulterior, nu se reabsorb și nici nu se secretă la nivel tubular. Raportul *clearance*-urilor dextran/inulină — *clearance*-ul fracțional al dextranului — are valori de la 1, când dimensiunile moleculei de dextran sînt apropiate de cele ale inulinei (raza aproximativ 14 Å), către zero când dimensiunile moleculei de dextran sînt asemănătoare celor ale serumalbuminei (raza aproximativ 36 Å). Aceste rezultate, confirmate și la om, dovedesc că permeabilitatea membranei glomerulare scade progresiv pînă la zero, paralel cu creșterea dimensiunii macromoleculelor plasmatiche.

În afara dimensiunii moleculare — factorul cel mai important pentru filtrarea macromoleculelor prin membrana glomerulară — mai intervin și alți factori, dovadă fiind prezența în ultrafiltrat a unor cantități mai mari de globuline decît de albumine, cu toate că globulinele plasmatiche se află într-o concentrație de 1,5 ori mai mică

decît albuminele și au greutate moleculare mai mari. Acest fapt se datorează încărcăturii electrice a moleculelor, un alt factor important de care depinde filtrabilitatea lor prin membrana glomerulară. Cercetări experimentale au precizat că *clearance*-ul albuminei este inferior celui al inulinei și dextranului, deși toate cele trei substanțe au dimensiuni moleculare egale (raza aproximativ 36 Å), după cum reiese din tabelul II.

TABELUL II

RAPORTUL CLEARANCE-URILOR UNOR MACROMOLECULE FAȚĂ DE CEL AL INULINEI
(REPRODUS DUPĂ BRENNER ȘI COLAB. 1971)

| Macromolecula | Mărimea mol. (raza în Å) | Clearance-ul macromoleculii | Clearance-ul inulinei |
|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Albumină | 36 | <0,01 | |
| Dextran neutru | 36 | 0,15 ± 0,02 | |
| Dextran anionic (sulfat) | 36 | 0,01 ± 0,002 | |
| Dextran cationic (DEAE) | 36 | 0,42 ± 0,06 | |

Diferențele menționate se datorează atât reabsorbției parțiale a albuminei în tubi și structurii moleculare mai compacte a proteinelor în soluție apoasă, cît și încărcăturii electrice a moleculelor. Pentru a se putea studia doar efectele încărcăturii electrice a moleculelor asupra filtrabilității lor glomerulare, s-au efectuat o serie de cercetări comparative, utilizînd dextran anionic, cu încărcătură negativă (dextran sulfat), dextran cationic, cu încărcătură pozitivă (dextran dietilaminoetil — DEAE) și dextran neutru, toți acești polimeri avînd dimensiuni moleculare identice (fig. 26). S-a constatat că dextranul neutru filtrează complet, dacă raza moleculei nu depășește 20 Å, în timp ce dextranul anionic filtrează doar parțial, chiar

dacă raza moleculară este sub 20 Å, filtrabilitatea sa scăzând progresiv și semnificativ odată cu creșterea dimensiunilor moleculare și rămânând întot-

Datele menționate demonstrează că și încărcătura electrică a macromoleculor reprezintă un factor hotărâtor pentru filtrarea lor prin membrana

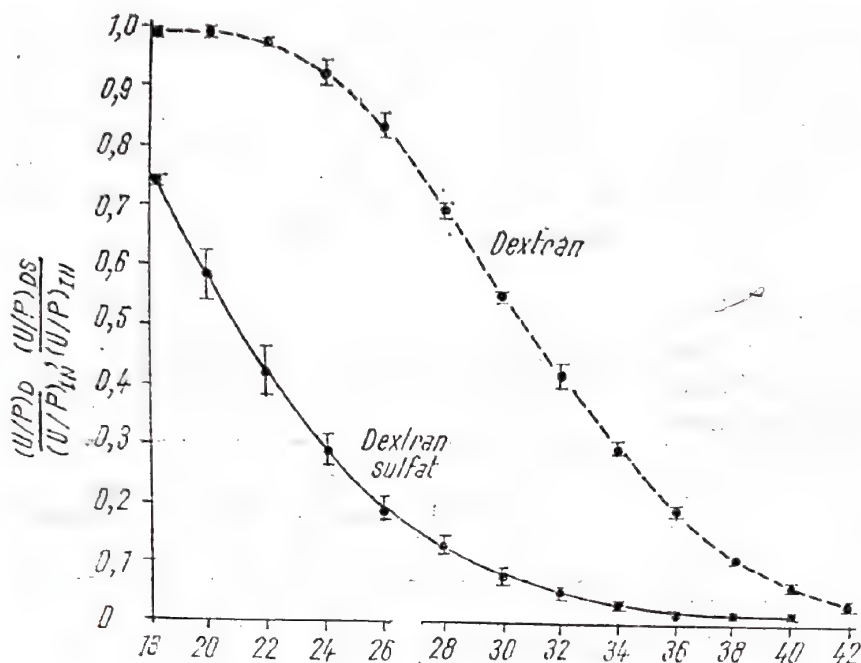


Fig. 26 — Clearance-ul fracțional al sulfatului de dextran și al dextranului neutru reprezentat în funcție de raza moleculară efectivă (după Brenner și colab., 1976).

deauna mult sub valorile dextranului neutru (fig 27). Diferențele menționate dispar atunci când raza moleculelor depășește 42 Å, limită la care încetează filtrarea tuturor tipurilor de dextran. Rezultate similare au fost obți-

glomerulară, restricțiile observate în filtrarea polianionilor plasmatici (dextranul anionic și albumina) fiind, cel puțin parțial, consecințe ale unui obstacol electrostatic, determinat de fixarea sarcinilor negative de unele

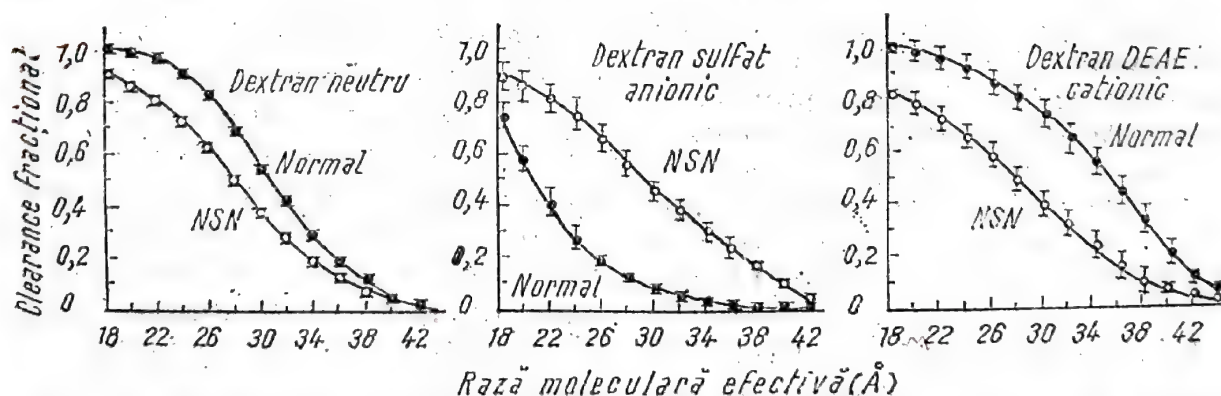


Fig. 27 — Clearance-urile fracționale al dextranului neutru (stînga), al dextranului anionic (mijloc) și al dextranului dietilaminoetil (DEAE) (dreapta) (după Brenner și colab., 1976).

nute și prin cercetări efectuate cu peroxidaze cu punct izoelectric diferit, formele cationice ale enzimei filtrînd mai bine comparativ cu cele anionice sau neutre.

componente ale membranei glomerulare.

Aceste constatări explică de asemenea afinitatea crescută a fierului coloidal pentru peretele glomerular, fapt

cunoscut de multă vreme, precum și afinitatea altor substanțe cationice (albastru alcian, roșu rutenium, lisosomi etc.) demonstrată mai recent (7) (8). Cercetările histochemice au demonstrat că suprafața celulelor glomerulare și a prelungirilor acestora este acoperită cu un strat de glicoproteine acide (sialoproteine sau polianioni glomerulari) cu puternică încărcătură electrică negativă; de asemenea, diafragma fin care acoperă „porii” — format probabil prin întrepătrunderea piciorușelor podocitelor — constă parțial din glicosialoproteine, iar celulele endoteliale sînt acoperite și ele cu un strat de sialoproteine.

aur coloidal au stabilit inițial că bariera funcțională primară pentru polianionii plasmatici ar fi constituită de endoteliul capilar fenestrat și de lamina rară internă a membranei bazale. Ulterior, studiile cu peroxidază (rază 30 Å) și cu mieloperoxidază umană (rază 44 Å) au dus la concluzia că barierea ar fi reprezentată de diafragma care acoperă „porii,” (41), iar cercetările cu catalază (rază 52 Å) au sugerat participarea ambelor structuri — ipoteza dublei bariere —, membrana bazală funcționînd ca un filtru grosolan (bariera funcțională primară) și diafragma ca un filtru fin de discriminare (bariera distală) (tabelul III)

TABELUL III

LOCALIZAREA TRASORILOR LA NIVELUL BARIERELOR GLOMERULARE

(REPRODUS DUPĂ BRENNER ȘI COLAB. 1978)

| Trasorul | Rază mol. efectivă (Å) | Locul major al întîrzierii | Punct izoelectric |
|----------------------|------------------------|---|----------------------|
| Feritină | 61 | MBG | 4,5 |
| Catalază | 52 | MBG și fanta diafragmatică | 5,7 |
| Mieloperoxidază | 44 | Fanta diafragmatică | 10,5 |
| Lactoperoxidază | 38 | Fanta diafragmatică | 8,0 |
| Serumalbumină | 36 | Stratul profund al MBG și endoteliul | 7,4 |
| Peroxidaza din hrean | 30 | Intră în spațiul urinar cu o moderată întîrziere la MBG | |
| Dextran neutru | Polidispersat | MBG | neschimbat la pH 7,4 |

Compoziții anionice ai membranei filtrante și în special aceste sialoproteine reacționează cu sarcinile electrice ale macromoleculelor proteice plasmactice împiedicînd filtrarea lor. Probabil că aceste interacțiuni explică și dezacordul privind localizarea barierei filtrante primare.

Cercetările efectuate cu feritină (rază aproximativ 61 Å) și cu particule de

Concluzia acestor cercetări este că permeabilitatea selectivă glomerulară nu poate fi atribuită unei anumite componente, structurile mai apropiate de plasmă (endoteliul și lamina rară internă a membranei bazale), prin conținutul lor în sialoproteine, realizînd restricția filtrării mai ales a polimerilor plasmatici (inclusiv albumina), în timp ce elementele mai distale față de lumenul capilar (lamina rară a mem-

branei bazale și diafragmul) ar exercita o restricție mai mare asupra macromoleculelor cationice plasmatic. Pentru polimerii neutri, a căror filtrabilitate depinde probabil numai de dimensiunile și forma moleculei, principala barieră filtrantă este membrana bazală.

Ultrafiltrarea glomerulară este condiționată, în afară de proprietățile membranei filtrante, și de alți factori printre care: configurația sterică a moleculelor, starea lor de hidratare, raporturile dintre dimensiunile moleculare, viscozitate și alte fenomene hidrodinamice etc. În sfârșit, transportul apei și al substanțelor dizolvate fiind strins corelat, permeabilitatea selectivă a membranei glomerulare mai este influențată și de alți factori care intervin în procesul filtrării, printre care gradientele presiunilor hidrostatice și coloidosmotice transcapilare, fluxul plasmatic prin capilarele glomerulare etc. (8).

Ca urmare a acestor date recente nu mai corespunde nici modelul funcțional al membranei filtrante glomerulare propus de Landis și Pappenheimer (64), constituit dintr-o membrană poroasă cu pori cilindrici având diametrul de 70—100 Å și lungimea de 400—600 Å.

De aceea a fost propus un alt model funcțional în care sînt considerate toate componentele membranei filtrante:

- fenestrațiile endoteliale („porii”), care lasă să treacă toate macromoleculele, opunîndu-se doar trecerii elementelor figurate ale sîngelui;

- lamina rară internă, care oprește particulele mai mari de 140 Å;

- lamina densă, care nu poate fi străbătută de molecule cu diametrul mai mare de 100 Å;

- lamina rară externă, care nu pare a deține nici un rol în permeabilitatea membranei glomerulare;

— membrana diafragmatică (*filtration slit membrane*) și/sau sarcinile negative ale glicoproteinelor membranare, care ar reprezenta ultima barieră pentru moleculele cu diametrul de 70—100 Å (50).

Cantitativ filtrarea glomerulară depinde de suprafața membranei filtrante, care este evaluată la adultul normal între 1,2 și 1,5 m². La amfibieni suprafața de filtrare este variabilă în funcție de numărul de glomeruli funcționali, la om însă permanent toți glomerulii sînt funcționali și variabilitatea suprafeței filtrante este condiționată de numărul și lungimea de capilare funcționale din fiecare glomerul.

Prin determinarea *clearance*-ului unor substanțe care odată filtrate nu se mai reabsorb și nici nu se secretă în tubi (inulina, creatinina endogenă, manitolul etc.), s-a ajuns la concluzia că rata filtrării glomerulare la om este de aproximativ 130 ml/minut, sau 180 l/24 ore pentru ambii rinichi. Deci, din cei aproximativ 650 ml plasmă care perfuzează rinichii pe minut filtrează în medie 1/5, raportul dintre *clearance*-ul inulinic și cel al PAH, constituind fracția filtrată (0,18—0,20). Știut fiind că la un adult de 70 kg lichidele interstițiale reprezintă aproximativ 16% din greutate sau 12 l, înseamnă că acest volum filtrează glomerular de 15 ori pe zi, volumul plasmatic (aproximativ 4% din greutate) filtrează în totalitate la 25 minute, deci, de aproape 40 de ori pe zi, iar apa totală a organismului (aproximativ 45 l) este filtrată de 4 ori pe zi. Rata filtrării glomerulare prezintă variații fiziologice legate de vîrstă, sex, activitate etc. Astfel valoarea RFG este cu aproximativ 20% mai mare la bărbat (130 ± 20 ml/min) decît la femeie (115 ±

± 15 ml/min) pentru o suprafață corporală de 173 cm^2 . Variațiile cantitative ale filtratului glomerular în funcție de vîrstă sînt redată în tabelul IV.

TABELUL IV

VARIAȚIILE CANTITATIVE ALE FILTRATULUI GLOMERULAR ÎN FUNCȚIE DE VÎRSTĂ
(REPRODUS DUPĂ C.C. DIMITRIU ȘI V. BERONIADE)

| Vîrsta | Valori absolute (ml/min) | Valori corectate la $1,73 \text{ m}^2$ suprafață corporală (ml/min) |
|------------|-----------------------------|---|
| 0—15 zile | 5—7 | 40—50 |
| 15—75 „ | 7—11 | 50—70 |
| 75—180 „ | 11—21,5 | 70—96 |
| 180—1 an | 13—22 | 94—124 |
| Peste 1 an | Valorile adul- tului | id. |

Valoarea ratei de filtrare a unui glomerul izolat (SNFR) este de $65 \times 10^{-6} \text{ ml/min}$.

Din formula:

$$\text{SNFR} = \text{KF} \times \text{PF}$$

în care

KF = coeficientul de filtrare al membranei
PF = presiunea efectivă de filtrare

se poate calcula valoarea coeficientului KF.

După Brenner $\text{KF} = 13 \times 10^{-6} \text{ ml/min/mm Hg}$, valoare mult superioară celei din alte capilare, explicînd faptul că rata filtrării glomerulare se menține ridicată cu toate că presiunea efectivă de filtrare este mică (8).

Corelațiile dintre coeficientul de filtrare, suprafața membranei și permeabilitatea ei hidrostatică sînt exprimate în formula:

$$\text{KF} = \text{kf} \times \text{S}$$

în care:

S = suprafața membranei

kf = permeabilitatea hidrostatică a membranei

Presiunea efectivă de filtrare

Procesul ultrafiltrării glomerulare este rezultatul, la nivelul capilarelor glomerulare, a acțiunii forțelor Starling, care controlează schimburile lichidiene la nivelul tuturor capilarelor din organism și se datorează diferenței dintre presiunea hidrostatică și suma presiunilor coloidosmotice și intracapsulară. Relațiile dintre aceste presiuni pot fi exprimate în formula (8):

$$\begin{aligned} J_v &= K(\Delta P - \Delta \Pi) \text{ sau} \\ &= K(P_{GC} - P_t) - (\Pi_{GC} - \Pi_t) \end{aligned}$$

în care:

J_v = rata locală a ultrafiltrării,

K = constanta de permeabilitate hidrostatică efectivă a peretelui capilar,

P_{GC} și P_t = presiunile hidrostatice intracapsulară și intracapsulară,

Π_{GC} și Π_t = presiunile coloidosmotice ale lichidelor intraglomerulare și intracapsulare.

Presiunea hidrostatică din capilarele glomerulare

Presiunea hidrostatică din capilarele glomerulare, unica forță care stimulează ultrafiltrarea plasmăi, are valorile cele mai ridicate comparativ cu valorile tuturor celorlalte capilare din organism, indiferent de metoda utilizată pentru măsurarea ei. Prin suspendarea funcțiilor tubulare, consecutiv intoxicației cu substanțe care blochează oxidările celulare — situație în care urina definitivă are aceeași compoziție chimică cu urina primară și densitatea egală cu cea plasmatică —, precum și prin metoda sistării fluxului urinar (*stop-flow*), s-a ajuns la concluzia că presiunea hidrostatică din capilarele glomerulare ar reprezenta aproximativ 70% din valoarea presiunii arteriale sistemice, avînd valori de 70—75 mm Hg. Nivelul ridicat al presiunii din capilarele glomerulare a fost atribuit unor caracteristici anatomice ale irigației renale și anume: emergenței arterelor renale din aortă la un nivel

superior și aproape perpendicular, diametrului mare și lungimii reduse a acestor artere, calibrului diferit al arteriolelor glomerulare, cel puțin la glomerulii corticali a căror arteriolă aferentă are calibrul cu 10% mai mare comparativ cu cel al arteriolei eferente și, în sfârșit, interpunerii rețelei capilarelor glomerulare între două arteriole.

Măsurarea directă a presiunii hidrostatice din capilarele glomerulare, efectuată recent la mamifere care au un număr crescut de glomeruli la suprafața rinichiului (sușa mutantă de șobolani Wistar și o specie de maimuțe), a arătat valori mult mai mici comparativ cu cele calculate pe baza metodelor indirecte. Presiunea în capilarele glomerulare la speciile investigate s-a dovedit a avea valori medii de 45 mm Hg, deci aproximativ 40% din valoarea presiunii medii din aortă (115 mm Hg), ulterior acumulându-se dovezi că valori asemănătoare ar fi prezente și la alte mamifere și la om (7) (8). Se admite că nivelul presiunii hidrostatice se menține fără modificări pe toată lungimea capilarului glomerular (11), atât din cauză că scăderile presiunii axiale produse prin scurgerea singelui prin rețeaua capilarelor glomerulare sînt extrem de mici, cît și datorită intervenției mecanismelor de autoreglare (fig. 28).

Presiunea coloidosmotică (oncotică)

Presiunea coloidosmotică (oncotică), exercitată de către proteinele plasmatice și în special de albumine, răspunzătoare pentru aproximativ 80% din valoarea totală, acționează în sens opus presiunii hidrostatice, opunîndu-se filtrării plasmiei. Valoarea presiunii coloidosmotice se modifică de-a lungul capilarului glomerular, ca urmare a filtrării unei anumite cote de lichide electrolitice prin membrana glomerulară. Determinările efectuate la șo-

bolani au arătat că nivelul proteinelor plasmatice crește de la 5–6 g/100 ml în plasma din arteriola aferentă la 8–9 g/100 ml în plasma din arteriola eferentă. Consecutiv va crește presiunea coloidosmotică de la valoarea medie de 20 mm Hg, la capătul proximal al capilarului glomerular, la 35

| | P_{GC} | P_T | Π_{GC} | Π_{UF} |
|--------------------------------------|---------------------------|-------|------------|------------|
| <i>Sediul capilarului glomerular</i> | <i>----- (mmHg) -----</i> | | | |
| <i>Capăt aferent</i> | 45 | 10 | 20 | 15 |
| <i>Capăt eferent</i> | 45 | 10 | 35 | 0 |

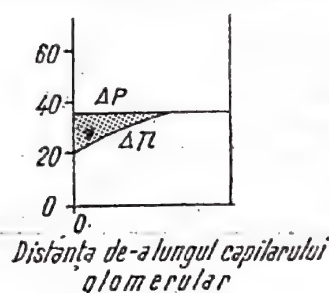


Fig. 28 — Presiunile hidrostatică și coloidosmotică de-a lungul unui capilar glomerular idealizat la șobolan. $\Delta P = P_{GC} - P_T$ și $\Delta \Pi = \Pi_{GC} - \Pi_t$, în care P_{GC} și P_t sînt presiunile hidrostatice din capilarul glomerular și capsula Bowman și Π_{GC} și Π_t sînt presiunile coloidosmotice corespunzătoare (după Brenner M., Bayliss și Deen, 1977).

mm Hg la capătul distal. Deoarece nivelul presiunii hidrostatice practic nu se modifică de-a lungul capilarului glomerular, procesul ultrafiltrării este menținut pînă ce prin creșterea progresivă a presiunii coloidosmotice presiunea efectivă de filtrare devine zero.

Presiunea intracapsulară

Presiunea intracapsulară (din spațiul delimitat de cele două foițe ale capsulei Bowman) acționează în același sens cu presiunea coloidosmotică, opunîndu-se filtrării. Valoarea presiunii intracapsulare nu a fost determinată la om, dar la alte mamifere (șobolani, maimuțe) s-a dovedit că este de 10–12 mm Hg. În condiții fiziologice presiunea intracapsulară influențează

rata filtrării glomerulare doar într-o măsură redusă, dar în cazul unor obstacole pe căile de scurgere a urinei devine un factor care poate reduce ultrafiltrarea pînă la sistarea completă.

Presiunea coloidosmotică a proteinelor din urina capsulară

Presiunea coloidosmotică a proteinelor din urina capsulară este neglijabilă, deoarece cantitatea de proteine care străbate în condiții fiziologice filtratul glomerular este minimă. Doar în cazul unor leziuni glomerulare, care permit filtrarea unor cantități variate de proteine, presiunea coloidosmotică a urinei primitive crește corespunzător cu nivelul proteinuriei, stimulînd procesul ultrafiltrării.

Pentru a avea loc ultrafiltrarea glomerulară este necesar să existe o presiune efectivă de filtrare (PEF), rezultată prin diferența dintre presiunea hidrostatică — principala forță care stimulează procesul — și suma presiunilor antagoniste (presiunea coloidosmotică + presiunea intracapsulară). Clasic se admite că valoarea PEF, determinată prin metodele indirecte menționate, ar fi cuprinsă între 35—40 mm Hg. Între anumite limite ale presiunii arteriale sistemice (100—200 mm Hg) PEF nu se modifică grație intervenției mecanismelor de autoreglare a irigației renale (a se vedea capitolul respectiv), dar în afara acestor limite PEF este influențată de nivelul presiunii arteriale sistemice. Astfel, atunci cînd presiunea sistolică scade sub 100 mm Hg scade și filtrarea glomerulară, dar fracția filtrată scade și mai rapid, dovadă că filtrarea glomerulară diminuează mai repede decît fluxul sanguin renal; de asemenea, creșterile presiunii arteriale sistemice peste 200 mm Hg determină creșteri ale presiunii hidrostatice din capilarele glomerulare, însoțite de creșteri mai mici ale filtrării glomerulare comparativ cu augmentările fluxului sanguin renal, dovadă a dimi-

nuării ușoare a fracției filtrate. La om se admite că diminuările presiunii arteriale sistemice sub 60 mm Hg — presiune arterială critică — provoacă scăderi ale presiunii hidrostatice din capilarele glomerulare sub 35 mm Hg (valoare calculată pe baza metodelor indirecte), nivel la care încetează filtrarea glomerulară.

Cercetările recente menționate anterior modifică anumite aspecte ale concepției clasice. Conform metodelor indirecte de determinare, presiunea efectivă de filtrare descrește de la capătul proximal la cel distal al capilarului glomerular de la 45 la 30 mm Hg și, ca urmare, egalizarea presiunilor antagoniste care prin diferența lor menținneau filtrarea — echilibrul de filtrare — ar avea loc la nivelul arteriolei eferente. Măsurarea directă a presiunilor care acționează la nivel glomerular a demonstrat însă că presiunea efectivă de filtrare este mult mai mică, fiind doar de aproximativ 15 mm Hg la capătul proximal al capilarului glomerular și, ca urmare, egalizarea presiunilor antagoniste se realizează chiar în capilar, care nu participă în întregime la procesul filtrării, existînd o „rezervă de filtrare”. Rata filtrării glomerulare apare deci a fi limitată și a depinde de fluxul plasmatic glomerular. Cercetări efectuate pe șobolani cu volumul expandat prin perfuzie de plasmă, au demonstrat un paralelism între fluxul sanguin renal și rata filtrării glomerulare.

Din formula:

$$FG = KF \cdot PEF$$

reiese că filtrarea glomerulară (FG) depinde direct de variațiile presiunii efective de filtrare (PEF), aceasta la rîndul ei, fiind funcție de debitul sanguin renal și independentă de diferența dintre presiunile hidrostatice intracapsulară și intracapsulară ($P_{GC} - P_i$), deoarece coeficientul de filtrare al membranei (KF) nu se modifică. Dacă

În condiții normale PEF este de 4—6 mm Hg, la șobolanii cu expandare volemică ajunge la 8—10 mm Hg. Variațiile PEF depind deci de diferența dintre presiunile oncoteice intraglomerulară și intracapsulară ($\Pi_{GC}-\Pi_t$), a cărei curbă se aplatizează pe măsură ce crește fluxul sanguin renal. Astfel punctul la care se realizează echilibrul de filtrare se deplasează progresiv de-a lungul capilarului spre capătul eferent pe măsură ce crește fluxul sanguin renal și, ca urmare, crește suprafața capilară care participă la procesul filtrării. Desigur că un rol deosebit de important în procesul ultrafiltrării glomerulare dețin și proprietățile morfofuncționale ale capilarului glomerular, a cărui permeabilitate este de 100—1000 ori mai mare decât a celorlalte capilare din organism.

Nu se poate încă afirma dacă aceste date recente au o valabilitate generală, pentru că nu se știe încă dacă suprafața glomerulilor superficiali renali (tabelul V), care au servit ca material de

există diferențe între specii sau între sușele de animale; ar fi interesant de studiat și atingerea echilibrului de filtrare în cazul unor lezări glomerulare însoțite de scăderi ale ratei filtrării glomerulare, deoarece dacă echilibrul este atins înseamnă că scăderea RFG este datorată diminuării fluxului sanguin renal, iar dacă echilibrul nu este atins cauza este diminuarea suprafeței filtrante a capilarului glomerular (29).

Mecanismele filtrării glomerulare

Pentru aplicarea procesului de filtrare moleculară, care are loc la nivel glomerular, au fost propuse două ipoteze generale: cea a porilor și cea a difuziunii.

Ipoteza porilor, cea mai acceptată actualmente, dezvoltată și matematizată de Pappenheimer (64), se bazează pe concepția că filtrarea ar avea loc printr-o membrană cu pori cilindrici de dimensiuni fixe (diametrul 70—100 Å și lungimea 400—600 Å), care permit transportul liber al apei și substanțelor micromoleculare în soluție plasmatică, dar nu pot fi străbătuți de proteine și alte macromolecule plasmatică. Au fost calculate dimensiunile limitante, rata și cantitatea de proteine care pot străbate pereții capilarelor glomerulare perforați de asemenea pori. Conform ipotezei porilor filtrarea este mecanismul cel mai important de transfer al proteinelor prin peretele capilar, deși nu se ignoră complet nici rolul difuziunii, deoarece se admite că prezența și concentrația unei proteine sau macromolecule în capsula Bowman nu depind numai de dimensiunile porilor membranei ci și de coeficientul de difuziune.

Ipoteza difuziunii, propusă mai ales deoarece mecanismul filtrării nu poate explica în totalitate cantitatea imensă de lichide electrolitice care sînt transferate zilnic la nivel glomerular, consideră că transportul lichidelor plasmatică în capsula Bowman s-ar face

TABELUL V

VALORILE PRESIUNILOR GLOMERULARE CALCULATE PRIN METODA STOPĂRII FLUXULUI URINAR ȘI DETERMINATE DIRECT

| Presiunea | Metoda stopului urinar (mm Hg) | | Metoda debitului continuu (mm Hg) | |
|---|--------------------------------|--------------------|-----------------------------------|--------------------|
| | Arteriola aferentă | Arteriola eferentă | Arteriola aferentă | Arteriola eferentă |
| Presiunea hidrostatică din capilare | 75 | 75 | 45 | 45 |
| Presiunea hidrostatică din capsula Bowman | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Presiunea oncotică din capilare | 20 | 35 | 20 | 35 |
| Presiunea oncotică din capsula Bowman | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Presiunea efectivă de filtrare | 45 | 30 | 15 | 0 |

studiu, au aceeași permeabilitate mare ca aceea a glomerulilor din restul rinichiului, după cum nu se știe nici dacă

printr-un perete capilar a cărui membrană bazală ar fi constituită dintr-un gel continuu, hidratat, lipsit de pori, dar conținând fibrile întreșute sub forma unei rețele. Acest gel se îmbibă cu apă și permite, pe întreaga sa suprafață, trecerea atât a apei și a substanțelor micromoleculare dizolvate (electroliți, glucoză, uree etc.), cât și a proteinelor și macromoleculelor. Factorul determinant al difuziunii este gradientul de concentrație al substanțelor respective de o parte și de cealaltă a membranei filtrante, în timp ce presiunea hidrostatică intracapilară, deși importantă, se consideră a avea doar un rol secundar. Conform acestei ipoteze se admite că toți constituenții

plasmatici pot străbate membrana filtrantă inclusiv proteinele și macromoleculele, difuziunea fiind cu atât mai rapidă cu cât moleculele sînt mai mici și cu atât mai lentă cu cât sînt mai mari. Deși nu este clar rolul factorilor care favorizează sau se opun transferului proteinelor prin filtrul glomerular, *clearance*-ul diverselor proteine se apropie de zero, pe măsura creșterii dimensiunilor lor moleculare și a scăderii coeficientului lor de difuziune.

Cele două mecanisme — filtrarea și difuziunea — în condiții fiziologice se completează, opoziția lor intrînd în discuție numai atunci cînd se încearcă să se localizeze bariera restrictivă la nivel molecular.

Reabsorbția și secreția tubulară

Ultrafiltratul din capsula Bowman — urina primară —, suferă profunde modificări cantitative și calitative în timpul cît străbate diversele segmente tubulare, prin procese de reabsorbție și secreție transformîndu-se în urină finală. Aceste prelucrări ale ultrafiltratului sînt absolut necesare, deoarece prin procesul ultrafiltrării au traversat membrana glomerulară o serie de substanțe utile organismului (glucoză, aminoacizi, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} și mai ales apă) care trebuie recuperate, iar alți constituenți plasmatici au fost eliminați în cantități insuficiente (fost fații, H^+ , unele substanțe străine etc.). La nivelul tubilor au loc deci procese extrem de active, bidirecționale, unii constituenți ai ultrafiltratului fiind reabsorbiți, alții fiind adăugați prin secreție și, în sfîrșit, alții fiind inițial reabsorbiți și apoi secretați. Cunoștințele despre soarta fiecărui constituenț al ultrafiltratului glomerular în timpul străbaterii tubului, au fost căpătate pe baza stuluidiu *clearance*-urilor diferitelor substanțe și mai ales direct cu ajutorul micropuncțiilor și a micro-

perfuziilor efectuate la diferite niveluri tubulare (fig. 29).

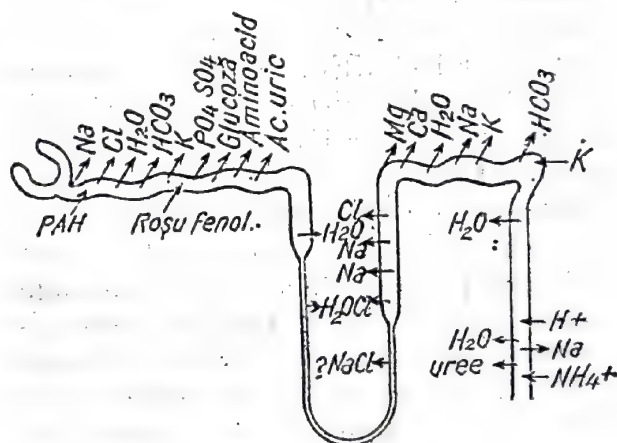


Fig. 29 — Localizarea topografică a proceselor tubulare de transport (după Deutsch, 1979).

A. Procesele de reabsorbție tubulară

Procesele de reabsorbție tubulară au o importanță cantitativă imensă, grație lor putîndu-se menține homeostazia hidro-electrolitică și a altor constituenți importanți ai plasmiei. Este suficient să reamintim că prin ultrafiltrare ajung zilnic în tubi aproximativ

180 l lichide, cantitate de 4 ori mai mare decât întreg conținutul hidric al organismului, de 15 ori superioară volumului lichidelor extracelulare și de 60 de ori celor plasmatică. Dacă această cantitate imensă de lichide nu ar fi reabsorbită, în 25 minute s-ar pierde întreaga cantitate de plasmă (25). În tubi are însă loc o reabsorbție rapidă și aproape totală a lichidelor ultrafiltrate, astfel încît de la cei 125 ml/minut, valoarea ultrafiltratului glomerular, în ansa Henle ajung numai 45 ml/min, în tubul contort distal 25 ml/min, în cel colector 12 ml/min și în vezică doar 1 ml/min, din aceste cifre reieșind că în tubul proximal s-au reabsorbit 65% din lichidele ultrafiltrate, în ansa Henle 15%, în tubul distal 10%, în canalul colector 9,3%, astfel încît urina definitivă reprezintă doar 0,7% din cantitatea filtrată (34a.) Reabsorbția principalilor ioni plasmatici este de asemenea masivă, Na^+ filtrează în cantitate de aproape 24 000 mEq/24 ore și în urină se elimină zilnic doar 103 mEq, Cl^- față de aproape 20 000 mEq/filtrați se elimină urinar 103 mEq, iar HCO_3^- se reabsoarbe aproape total, deoarece, deși filtrează în cantități de aproximativ 5 000 mEq, excreția urinară zilnică este doar de 2 mEq (34a.). Dacă se mai adaugă faptul că pe minut filtrează aproximativ 1 g glucoză, deci aproape 1,5 kg/24 ore și 0,5 M aminoacizi cantitate de aproape 15 ori superioară conținutului în aminoacizi al lichidelor extracelulare, iar în urina finală acești constituenți sînt nedozabili, se înțelege cu ușurință amploarea și importanța biologică a proceselor de reabsorbție.

Reabsorbția tubulară este selectivă, în celulele din diversele segmente ale tubului existînd mecanisme specifice care reabsorb un anumit constituant al ultrafiltratului, rata reabsorbției fiind condiționată de cantitatea filtrată și de necesitățile organismului. [Procese de reab-

sorbție necesită deci intervenția unor mecanisme celulare complexe, unele realizîndu-se cu consum energetic, altele pe baza unor mecanisme fizico-chimice neconsumatoare de energie.

Transportul constituenților ultrafiltratului din lumenul tubular în celulele epiteliale tubulare și din acestea în vasele capilare peritubulare, se face activ sau pasiv și, uneori, prin intervenția unor mecanisme speciale.

Transportul activ

Transportul activ este guvernat de activități biologice, se efectuează contra unor gradienti de concentrație sau electrice și de aceea necesită un consum de energie — caracteristică definitorie — furnizată prin desfășurarea legăturilor fosfat macroergice ale ATP. Degradarea ATP furnizează energia necesară pentru constituirea și/sau disocierea complexului dintre substanța de transportat și căraș. Necesitînd un consum de energie (și de O_2) transportul activ poate fi abolit de anumiți inhibitori metabolici (cianuri, fluorizină, hipoxie etc.), precum și de factori care deprimă metabolismul (refrigerație, narcotice etc.). Deoarece se presupune că transportul activ se realizează grație unui transportor (căraș) membranar, care are o mare afinitate pentru substanța respectivă pe o față a membranei și o afinitate redusă pe cealaltă față, mecanismele transportului activ sînt limitate și prezintă fenomene de competiție, obișnuit nefiînd specifice unei substanțe ci unui grup de substanțe asemănătoare din punct de vedere biochimic. În general se admite că energia produsă de metabolismul celular se poate suma algebric cu energia gradientului de potențial electrochimic, prima deținînd însă rolul principal în furnizarea energiei necesare transportului activ (19).

Transportul activ se poate realiza prin două modalități și anume: limitat de o capacitate maximă de transport (T_m), sau limitat de un gradient de concentrație și de timpul de contact dintre lichidul intratubular și celulele epiteliale tubulare.

1. *Reabsorbția activă limitată de T_m* este caracterizată prin faptul că procesul are o capacitate maximă pe unitatea de timp, condiționată de cantitatea de transportor disponibil. Conform ipotezei emisă de Shannon substanța de transportat contractă o legătură pe fața luminală a celulelor tubulare cu transportorul, formînd un compus intermediar care se desface după introducerea substanței în celulă și căraușul își reia funcția, iar substanța difuzează la polul opus al celulei în capilarele peritubulare. Termenul de cărauș membranar (*membrane carrier*), deși este actualmente unanim acceptat, „acoperă fin ignoranța noastră”, deoarece încă nu a fost izolat și studiat. Posibilitățile de transport ale sistemului sînt limitate de conținutul celular în cărauși, precum și de activitatea sistemelor enzimactice care realizează încărcarea și descărcarea substanței, direct accelerînd reacția și indirect eliberînd energia necesară formării și desfacerii complexului intermediar.

Caracteristica esențială a acestui tip de sistem de transport transtubular este că pe unitatea de timp cantitatea transportată nu poate depăși o anumită valoare — capacitatea maximă de reabsorbție (T_m) —, indiferent de rata filtrării glomerulare și de concentrația substanței de reabsorbit în ultrafiltrat. Această capacitate maximă de transport are o valoare caracteristică pentru fiecare substanță reabsorbită și depinde de viteza de acces a substanței transportate la cărauș, numărul limitat de locuri reactive disponibile, rezerva energetică celulară etc. Obişnuit capacitatea maximă de reabsorbție a substanțelor transportate ac-

tiv este de 2—3 ori mai mare decît cantitatea care filtrează la o concentrație plasmatică normală (25) și de aceea aceste substanțe nu sînt prezente în urină. Creșterea concentrației plasmatice a substanțelor reabsorbite prin acest tip de mecanisme active, atunci cînd depășește capacitatea maximă de reabsorbție („pragul renal”) este urmată de apariția substanțelor respective în urină. Exemplul clasic este al glucozei, care pînă la o concentrație de 180 mg/100 ml se reabsoarbe total, iar la concentrații superioare începe să apară în urină, concentrația sa urinară crescînd progresiv pînă la aproximativ 350 mg/min, cînd cantitatea reabsorbită este maximală, deci, a atins T_m (a se vedea și „Reabsorbția glucozei”).

Mecanismul de transport limitat de T_m se admite că este caracteristic pentru: glucoză, proteine și aminoacizi, anumiți acizi organici ai ciclului Krebs, acidul uric, unele vitamine (C și B_{12}), fosfați anorganici, sulfați etc., putîndu-se stabili chiar o localizare topografică a lor de-a lungul tubului (fig. 29). Se admite existența unor cărauși și a unor sisteme enzimactice specifice pentru fiecare dintre aceste substanțe (transport specific), dar și existența unor cărauși și a unor sisteme enzimactice pentru substanțe înrudite biologic (transport competitiv), iar recent s-a demonstrat și existența unor sisteme capabile de transport în ambele sensuri (reabsorbție și secreție), sensul depinzînd de condițiile de moment (transport cuplat).

2. *Reabsorbția activă limitată de gradient de concentrație* între lichidul intratubular și celula tubulară sau mediul peritubular se face tot activ, energia fiind cheltuită pentru menținerea acestor gradienti și diferă de tipul precedent prin faptul că substanța transportată nu este strict limitată de saturația transportorului, ci de raporturile dintre acești gradienti.

Acest tip de transport activ tubular stă la baza reabsorbției principalelor ioni extracelulari (Na^+ , Cl^- , HCO_3^- etc.). Factorul limitant a reabsorbției Na^+ este gradientul maxim dintre lichidul intratubular și mediul intracelular, iar în cazul HCO_3^- factorul limitant este debitul de secreție și gradientul de concentrație maximal al H^+ în lichidul intratubular.

Transportul pasiv

Transportul pasiv se realizează de-a lungul unor gradienti fizico-chimici (hidrostatici, oncotici, osmotici, de concentrație) sau electrochimici, fără consum de energie, nu este limitat, nu prezintă fenomene de competiție și se poate efectua pe baza următoarelor modalități:

- *debit urinar masiv (bulk flow)*, situație în care reabsorbția apoasă intensă antrenează cu ea și electroliții fără nici o selecție (25);

- *gradient de concentrație*: substanța trece dintr-o zonă unde concentrația este mai mare într-altă zonă unde concentrația este mai redusă; de exemplu ureea și alte substanțe lipse de sarcină electrică, în urma reabsorbției apei realizează un gradient de concentrație între lichidele din tub și cele din vase, care are ca urmare difuzarea pasivă a acestor substanțe în sânge, cantitatea reabsorbită depinzând de: permeabilitatea membranei celulare pentru respectiva substanță, solubilitatea în lipoproteinele membranaire etc.;

- *gradient electric*: membranele celulelor tubului proximal au la polul luminal un potențial de -20 mV și intracelular un potențial de -70 mV, iar lichidele din spațiul interstițial peritubular un potențial 0 mV, de aceea se stabilește un gradient electric transtubular de aproximativ -50 mV între lumenul tubului și interiorul celulei tubulare cu negativitate la interior și un gradient de -70 mV între

interiorul celulei tubulare și lichidele peritubulare cu negativitatea de asemenea în interiorul celulei; după alți autori gradientul electric ar fi de -20 mV la nivelul tubului proximal și de -50 mV la nivelul tubului distal. Acești gradienti electrici au o importanță deosebită în transportul pasiv al ionilor, favorizând pătrunderea în celule a cationilor și opunându-se expulziei lor spre lichidele interstițiale;

- *gradient oncotic transtubular*: lichidele tubulare conținând doar cantități minime de proteine realizează un gradient cu presiunea oncotică din capilarele peritubulare (postglomerulare) care este relativ ridicată;

- *gradientul osmotic* acționează în cazul reabsorbției Na^+ (a se vedea acest subcapitol); în schimb, nu se poate vorbi de existența unui gradient al presiunilor hidrostatice între lumenul tubular și capilarele peritubulare.

Transportul pasiv nu necesită un consum direct de energie, dar menținerea gradientilor de concentrație și de potențial electric la valori care să permită difuziunea substanțelor din lichidul tubular necesită un consum energetic important. Deci clasificarea mecanismelor tubulare de transfer în active și pasive este doar schematică și în fond ireală. Mecanismele transportului pasiv intervin în special în reabsorbția a 3 constituenți principali ai ultrafiltratului: apa, ureea și Cl^- .

Mecanismele speciale

Mecanismele speciale sînt reprezentate de difuziunea neionică și difuziunea facilitată.

1. *difuziunea neionică* constă în transformarea unei anumite substanțe neionizată, deci ușor difuzibilă prin membrane, după transfer, într-o formă ionizată și deci nedifuzibilă, astfel

existind permanent un gradient de concentrație care favorizează difuziunea pasivă a formei neionizate. Acest mecanism acționează în cazul unor baze slabe, ca de exemplu NH_3 care, captind în lumenul tubular un H^+ , se transformă în ionul amoniu (NH_4^+) nedifuzibil, sau în cazul acizilor slabi (acid salicilic, fenobarbital etc.) care difuzează în lumenul tubular și, în anumite condiții de pH, se unesc cu un H^+ . Difuziunea neionică poate funcționa atât în sensul reabsorbției unei substanțe cât și în sensul secreției ei pasive;

2. *difuziunea facilitată* este caracterizată prin faptul că o anumită substanță care se absoarbe pasiv, deci fără consum energetic, reacționind reversibil cu un anumit constituent al membranei celulare, se reabsoarbe mai ușor.

B. Procesele de secreție tubulară

Procesele de secreție tubulară se realizează prin mecanisme asemănătoare celor ale reabsorbției, dar acționează în sens opus, transportind anumite substanțe din lichidele peritubulare în lumenul tubular, ca urmare aceste substanțe avind în urină un *clearance* superior celui al inulinei. Faptul că multe din substanțele secrete străine organismului dar netoxice (hipuratul, glucuronatii etc.) sînt eliminate și prin filtrare glomerulară, iar alte substanțe de importanță fiziologică sînt secrete numai dacă ating concentrații plasmatice crescute (creatinina), ridică problema utilității și importanței biologice a secreției (65). Mecanismele secreției tubulare au apărut și s-au dezvoltat indubitabil în vederea apărării organismului de substanțe cu mare toxicitate pătrunse eventual în organism, deși intervenția lor contribuie la eliminarea mai rapidă și a unor substanțe străine organismului dar netoxice (PAH, roșu fenol, penicilină etc.).

Mecanisme secretorii implicate în transportul unor substanțe din lichidele peritubulare în lichidul tubular, sînt de asemenea active și pasive, diferențele între ele fiind mai mult de ordin cantitativ decît calitativ.

Secreția activă

Secreția activă se face împotriva unor gradienti electrochimici, de aceea necesită un consum permanent de energie și poate fi de mai multe tipuri, unele limitate de T_m , altele de gradienti de concentrație, acestora adăugindu-li-se eventual și un mecanism special pentru secreția EDTA (65).

1. *Secreția activă limitată de T_m* este implicată în eliminarea urinară a acizilor și bazelor organice puternice și a EDTA. Procesul este considerat similar celui al reabsorbției active limitată de T_m , în sensul că substanța de secretat se combină cu o moleculă transportoare din celulă la nivelul membranei peritubulare, formind un complex, care se va disocia la nivelul membranei lumenale. Afinitatea substanței secrete pentru cărauș este ridicată, iar rata formării complexului este mai rapidă decît aceea a disocierii lui. Atunci cînd concentrația sanguină a substanței de secretat este ridicată, sistemul secretor celular este complet saturat și rata secreției depinde de viteza scindării complexului la nivelul polului luminal al celulei tubulare. Pentru secreția PAH și a acidului uric s-a propus și o altă ipoteză, potrivit căreia procesul secretor celular ar evolua în două etape, în prima intervenind un transport activ, mediat de un transportor situat la nivelul membranei peritubulare, care determină acumularea intracelulară a substanței de secretat, iar în etapa următoare substanța ar difuza în lumen pe baza gradientului de concentrație. În cadrul proceselor secretorii active limi-

tate de T_m s-a demonstrat de asemenea o competiție pentru un transportor comun, unele substanțe (PAH, Diodrast) avînd o afinitate mai mare decît altele (roșu fenol). Procesele secreției active necesită un consum permanent energetic și ca urmare sînt blocate atît de substanțele care inhibă metabolismul energetic și formarea compușilor macroergici (cianuri, arseniați, azide, DNP etc.), cît și de refrigerație și anoxie; în schimb piruvatul, lactatul, acetoacetatul, succinatul, α -cetoglutaratul, fumaratul și unii aminoacizi (glicina, alanina, glutamina etc.), care activează sinteza compușilor macroergici, stimulează și procesele de secreție activă tubulară.

Secreția activă limitată de T_m este mecanismul prin care se elimină în urină un grup heterogen de substanțe în majoritate, dar nu în totalitate, acizi carboxilici și sulfonici, printre care: roșul fenol, sulfonftaleina, acidul hipuric și β -aminohipuric (PAH), penicilina, clorotiazida, o serie de glucuronați și esteri sulfurici, diverse sulfamide acetilate și substanțele de contrast utilizate în radiologie (Diodrast, Uroselectan, Topax, Teioipax, Skiodan etc.). Prin același sistem s-ar secreta și creatinina, deși există argumente pe baza cărora se poate susține și secreția ei prin mecanisme caracteristice transportului bazelor organice. Sediul procesului secretor este exclusiv tubul proximal, pentru unii acizi organici fiind stabilită la om și valoarea T_m și anume: $T_{mPAH} = 80$ mg/min, $T_{mDIODRAST} = 57$ mg iod/min, $T_{mroșu fenol} = 36$ mg/min etc., aceste determinări servind ca indicatori cantitativi ai masei tubilor proximali. Secreția acizilor grași liberi (AGL) ridică probleme speciale, deoarece ei sînt în general legați de albumina plasmatică și, deci, nu filtrează glomerular, întreaga cantitate de AGL utilizată de către rinichi intrînd în celulele tubulare prin membrana antilu-

minală. Mecanismele de secreție a acizilor organici ar fi comune cu cele care asigură pătrunderea sau legarea AGL în celulele tubilor proximali, dovadă fiind inhibiția competitivă a secreției PAH sub influența unor acizi grași.

Secreția activă limitată de T_m este de asemenea mecanismul prin care se elimină tubular baze organice puternice, printre care: guanidina, metilguanidina, tiamina, colina, histamina, piperidina, N-metilnicotinamida și o serie de substanțe sintetice, ca de exemplu: tetraetilamoniu (TEA), tetrametilamoniu (TMA), tetrabutirilamoniu (TBA), trimetiletilamoniu, mepiperfenidol (Darstin), tolazolin (Priscolin), hexametoniu etc. Sediul procesului secretor este tot tubul proximal, iar mecanismul de transport este similar celui descris anterior, dar este independent biochimic și funcțional de acesta. Determinarea valorii T_m acestor baze este mai dificilă, deoarece din cauza efectelor toxice puternice nu se pot administra doze care să realizeze T_m . S-a demonstrat de asemenea existența unei competiții pentru transportor, precum și necesitatea aprovizionării energetice permanente, dependentă de desfacerea legăturilor macroergice. Dar secreția bazelor organice puternice nu necesită mecanismul oxidativ dependent de ciclul acizilor tricarboxilici, deoarece adăugarea acetatului, piruvatului sau lactatului nu intensifică secreția lor, iar malonatul și fluoroacetatul — substanțe care afectează puternic ciclul Krebs — nu influențează secreția acestor substanțe.

Secreția EDTA (etilendiaminotetraacetat), anion cu acțiune chelantă asupra calciului ionic plasmatic, se realizează de către un sistem independent neafectat de administrarea acizilor puternici organici (PAH, Diodrast etc.). Administrat parenteral, EDTA se elimină rapid în urină (6 ore) în propor-

ție de 95—98%, ca urmare a filtrării glomerulare și a secreției tubulare, avînd un *clearance* de 4 ori superior celui al inulinei.

2. *Secreția activă limitată de concentrație* se realizează împotriva unui gradient de concentrație, cu cheltuială de energie, iar cantitatea de substanță secretată nu depinde de saturația unei molecule transportoare, atît sensul cît și viteza și amploarea secreției fiind determinate de gradienti electrochimici menținuți cu consum energetic. Acest mecanism este propriu secreției tubulare de H^+ , care are loc pe toată lungimea tubului, dar cu anumite particularități regionale. Astfel, în tubul proximal se transportă mari cantități de H^+ din celulele tubulare în lumen împotriva unui gradient de concentrație mic (sub 0,4 U. pH), în schimb, în tubii colectori se transportă mici cantități de H^+ împotriva unui mare gradient de concentrație depășind 3 U. pH. Cu toate acestea nici în acidozele severe pH urinar nu poate coborî sub 4,4, comparativ cu cel plasmatic de 7,4, ceea ce dovedește că gradientul maxim stabilit între sînge și urină nu depășește 1/1 000 (65). S-a demonstrat însă că tubii renali pot secreta mari cantități de H^+ dacă crește concentrația lor celulară și dacă gradientul transtubular este menținut la valori scăzute (a se vedea capitolul „Funcțiile renale în menținerea homeostaziei echilibrului acido-bazic“).

Secreția pasivă

Secreția pasivă implică transportul în sensul gradientilor de concentrație și electricei și de aceea nu necesită un consum energetic direct. Aceste mecanisme intervin în secreția K^+ (a se vedea „Reabsorbția și secreția K^+ “) și a bazelor și acizilor slabi.

Bazele slabe cum ar fi: chinina, chinacrina, clorochina, procaina, roșul neutru, amoniacul etc. sînt secretate prin difuziune pasivă din celulele tubulare în lumen, unde captează H^+ . Celulele tubulare sînt permeabile pentru bazele slabe nedisociate datorită solubilității lor și sînt impermeabile pentru formele lor cationice. Atît timp cît urina are un pH mai acid decît plasma și lichidele peritubulare (pH—7,4), va exista un gradient electric care favorizează transportul bazelor nedisociate din spre lichidele peritubulare spre lumen. În schimb, dacă urina devine alcalină (prin administrare de $NaHCO_3$ sau de acetazolamidă), rata secreției acestor baze diminuează, iar cînd pH ajunge la 8 se schimbă chiar sensul transportului. Dacă pH urinar este scăzut rata difuziunii pasive a bazelor nedisociate este puțin afectată de debitul urinar, dar atunci cînd pH urinar scade ușor sub cel al sîngelui, rata difuziunii devine dependentă direct proporțional de debitul urinar. Secreția bazelor slabe are loc de-a lungul întregului nefron, dar intensitatea maximă este în tubii distali unde există și cel mai mare gradient de H^+ .

Acizii slabi nedisociați (acid salicilic, fenobarbital etc.) sînt secretați de asemenea în lumenul tubular prin difuziune pasivă și, în condițiile unei urini alcaline se disociază, devenind anioni, pentru care membranele celulelor tubulare sînt impermeabile. Obișnuit urina fiind ușor acidă, difuziunea pasivă a acizilor slabi este mult mai redusă comparativ cu cea a bazelor slabe. De altfel în urina acidă *clearance*-urile acidului salicilic și al fenobarbitalului sînt inferioare *clearance*-ului inulinic, indicînd o reabsorbție tubulară, în timp ce în urina alcalină *clearance*-ul acestor acizi este superior celui inulinic, dovadă a secreției tubulare. Difuziunea pasivă a acizilor slabi are loc de

asemenea în segmentele distale ale nefronului.

În continuare vor fi prezentate reabsorbția și secreția tubulară a principalilor constituenți ai ultrafiltratului glomerular.

Reabsorbția glucozei

Rinichiul deține importante roluri în metabolismul glucozei, avînd capacitatea de a sintetiza glucoză din varietate materiale neglucidice — gluconeogeneza — și a utiliza glucoza pe diverse căi metabolice. Cu toate acestea, în condițiile unei glicemii normale, rinichiul nu extrage glucoză din sângele care îl perfuzează, utilizînd ca material energogenetic glucoza sintetizată local, și nici nu descarcă glucoză în circulația sistemică, deoarece rata sintezei de glucoză este egală cu cea a utilizării ei (a se vedea „Metabolismul renal”).

Rolul principal al rinichiului în metabolismul glucozei constă în recuperarea imenselor cantități care filtrează la nivel glomerular. Cercetări efectuate la om au precizat că pe minut filtrează 100 mg glucoză, deci aproape 1,5 Kg/24 ore, cantitate care depășește de 10—40 de ori pe cea utilizată zilnic de întreg organismul (34a). Studii prin micropuncții *in vivo* au precizat că cea mai mare parte din glucoza filtrată se reabsoarbe în tubul contort proximal — recuperarea glucozei fiind aproape totală încă din prima treime a acestui segment tubular —, mici cantități de glucoză se mai absorb și în tubii colecători.

Prin microperezuzii *in vitro* s-a demonstrat că transportul glucozei din lumenul tubului proximal este mult mai intens în segmentul contort decît în cel drept, iar glucoza se găsește în celulele tubului contort proximal per-fuzat în concentrație mai mare decît în baie sau în lichidul perfuzat, dovadă a intervenției mecanismelor active (82).

Mecanismele reabsorbției tubulare a glucozei, restudiate recent, sînt încă insuficient lămurite. Pînă nu demult cei mai mulți autori admiteau ipoteza emisă de Shannon (1939), conform căreia reabsorbția glucozei din urina primară, contra unui gradient de concentrație, s-ar realiza printr-un mecanism activ mediat de un transportor (cărăuș) și limitat de o capacitate maximă de reabsorbție tubulară (Tm_G), avînd pe minut valorile de 375 mg la bărbat și, respectiv, 303 mg la femeie, la o suprafață corporală standard de 173 cm² (34a). Aceste valori, variabile de la un subiect la altul, dar remarcabil de constante la același subiect, corespund unei glicemii de aproximativ 300 mg/100 ml. Ca urmare, la o filtrare glomerulară de aproximativ 125 ml/minut și la glicemii care nu depășesc 300 mg/100 ml întreaga cantitate de glucoză din urina primitivă se va reabsorbi în tubi.

Limitarea capacității celulelor tubulare de a reabsorbi glucoza este schematizată de modelul mecanic propus de Pitts (65), reprezentînd un transportor care funcționează cu viteză constantă preluînd glucoza din

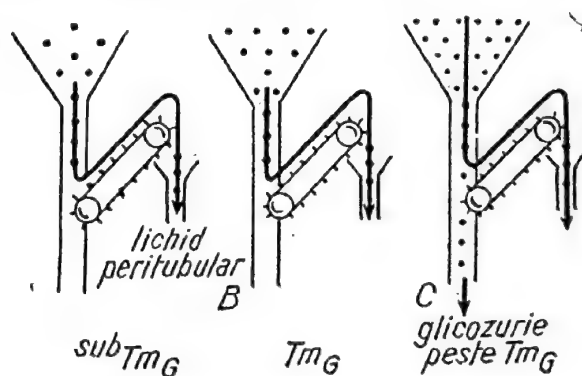


Fig. 30 — Model mecanic reprezentînd limita capacității de reabsorbție a celulelor tubulare (după Pitts, 1974).

lumenul tubular (pîlnia mare) și transportînd-o în lichidul peritubular (pîlnia mică) (fig. 30). Debitele glucozate care nu depășesc capacitatea maximă de transport a cărăușului (corespunzînd

la valorile de 375 mg/minut la bărbat și 303 mg/minut la femeie) sunt urmate de reabsorbția totală a glucozei, iar creșterile glicemiei care realizează un debit glucozat la nivelul tubilor superior acestor valori — ca urmare a faptului că toți transportorii sunt blocați — sunt urmate de pierderea prin urină a unei cantități de glucoză proporțională cu nivelul depășirii glicemiei „prag”.

Determinarea la om a curbelor de reabsorbție și excreție ideale ca urmare a creșterii gradate a glicemiei, concomitent cu măsurarea *clearance*-ului inulinei, a concentrației plasmatice și a ratei de excreție a glucozei, a demonstrat că reabsorbția glucozei filtrate nu se face conform previziunilor teoretice, ci curba se aplatizează la anumite valori ale glicemiei, fiind mai turtită decât curba calculată teo-

mg/100 ml în sângele venos (în care se determină curent glicemia). Deci, glucozuria începe la încărcări ale tubilor de numai 70% din capacitatea lor maximă și înainte de saturarea mecanismelor de reabsorbție a glucozei. Pentru explicarea acestui fapt s-au propus două ipoteze, care nu se exclud, una cinetică, cealaltă structurală:

a. Combinarea reversibilă a glucozei cu cărașul la nivelul membranei lumenale poate fi exprimată, astfel, conform legii acțiunii maselor:

$$K = \frac{[G] \cdot [C]}{[GC]}$$

în care K este constanta de disociere a complexului glucoză-căraș, iar [G] și [C] reprezintă concentrațiile glucozei și, respectiv, ale cărașului. Potrivit acestei relații, cu cât valorile constantei K vor fi mai mici, cu atât afinitatea cărașului pentru glucoză va fi mai mare și, deci, o cantitate mai mare de glucoză va fi absorbită, până la completa saturație a transportorului și atingerea TmG. Dar K, având o valoare finită, este necesară o cantitate apreciabilă de glucoză în lichidul tubular pentru a satura transportorul. De aceea, atunci când concentrația glucozei în lichidul tubular este mult crescută, comparativ cu aceea la care cantitatea filtrată egalează Tm, parte din glucoză începe să se elimine prin urină, înainte de a fi saturat complet transportorul (29).

b. Turtirea curbei glicozuriei mai poate fi explicată și prin inegalitatea morfofuncțională a nefronilor. Cercetările efectuate au precizat că nefronii nu sunt identici și nici nu au aceeași rată de filtrare și reabsorbție, unii având o capacitate de reabsorbție normală și o rată de filtrare mai mică se saturează și pierd glucoza numai la niveluri ridicate ale glicemiei, în timp ce alții cu o filtrare obișnuită, dar cu capacitate de reabsorbție subnormală, se saturează mai repede și

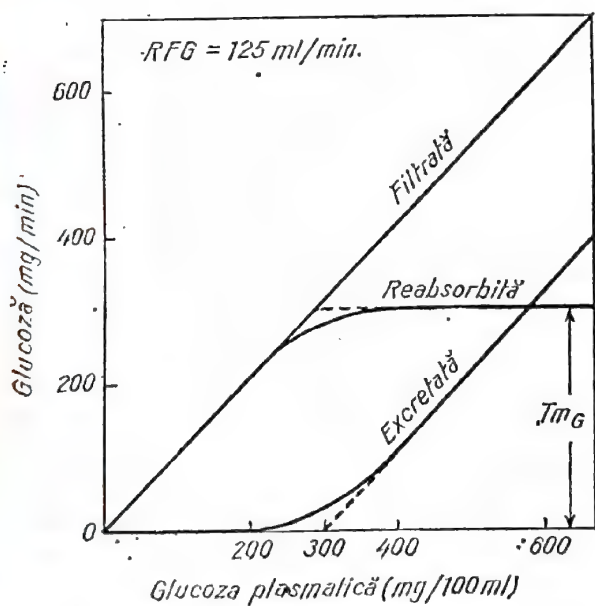


Fig. 31 — Reprezentarea relației dintre concentrația plasmatică și filtrarea, reabsorbția și excreția glucozei la om. Reprodusă după C.W. Gottschalk și W.E. Lassiter, 1974.

retic (fig. 31). Aceasta dovedește că în realitate pragul renal al glucozei este sub 300 mg/100 ml, glucoza apărând în urină încă de la concentrații de 200 mg/100 ml sânge arterial, corespunzătoare unei concentrații de 180

pierd glucoză la niveluri glicemice mai scăzute (fig. 32). Există deci nefroni „slabi“, cu tub proximal scurt față de mărimea glomerulului, al căror sistem de transportat glucoză se saturează la glicemii mai scăzute, com-

Ipoteza reabsorbției tubulare a glucozei limitată de o capacitate maximă (Tm), având la bază saturarea totală a mecanismului transportor cu glucoză, a fost contestată pe baza unor cercetări mai recente (44). Astfel s-a

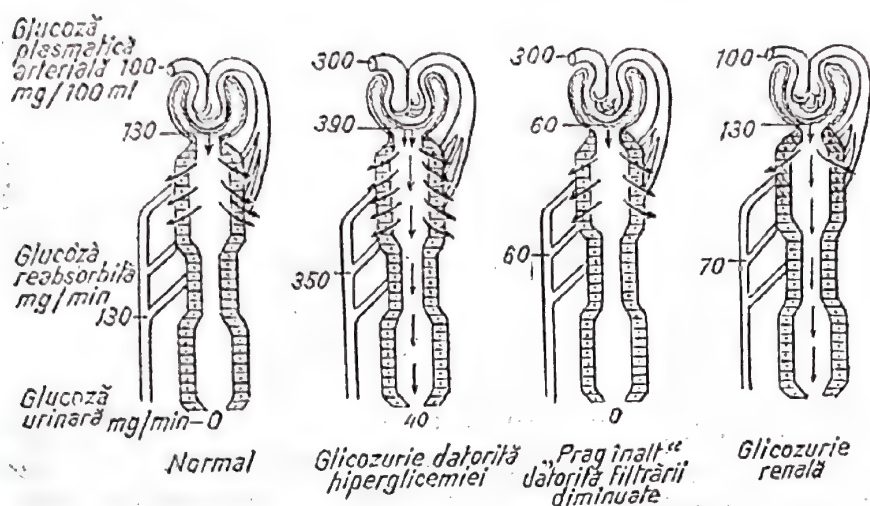


Fig. 32 — Schema reabsorbției glucozei în condiții normale și mecanismele glucozuriei (după Sodeman, 1974).

parativ cu cele necesare pentru saturarea căraușilor nefronilor „puternici“. Această heterogenitate a populației nefronice — reflectare a heterogenității echilibrului glomerulo-tubular — explică turtirea curbei. Determinându-se la om raportul capacităților de filtrare/reabsorbție ale glucozei, s-au găsit variații între 40 și 60% din media celor doi rinichi considerați ca o unitate.

Totuși o cantitate minimă de glucoză (15–30 mg/zi) scapă reabsorbției când debitul glucozat este sub Tm, din cauză că reacțiile implicate în transportul tubular al glucozei nu sînt complet ireversibile. Într-adevăr dinamica tuturor sistemelor de transport activ tubular, care recuperează substanțele din urina primară, este astfel alcătuită încît pentru fiecare sistem curba relației cantitate transportată/nivel plasmatic al substanței este mai degrabă rotunjită decît dreaptă, gradul de turtire fiind invers proporțional cu cantitatea sistemului de transport pentru a lega substanța transportată (44).

arătat că la șobolan expansiunea volumului lichidelor extracelulare prin soluții de NaCl deprimă profund reabsorbția tubulară a glucozei, iar ulterior s-a demonstrat că la cîine reabsorbția tubulară a glucozei este corelată direct cu cea a Na⁺, crescînd odată cu aceasta și diminuînd în condiții inverse. În alte experiențe s-a dovedit că reabsorbția tubulară a glucozei crește direct proporțional cu RFG, dovadă a echilibrului glomerulo-tubular, procesul fiind indiferent față de variațiile reabsorbției Na⁺. Aceste date duc la concluzia că nu există o capacitate maximă de reabsorbție adevărată pentru glucoză, procesul fiind corelat strîns cu variațiile volumului extracelular și ale reabsorbției proximale a Na⁺. Termenul de capacitate maximă de reabsorbție a glucozei trebuie acceptat deci numai dacă se referă la rata maximă de reabsorbție în anumite circumstanțe și nu la o rată de reabsorbție pe care rinichiul nu o poate depăși. Dealtfel în cercetările pe baza cărora s-a emis ipoteza reabsorbției limitată de Tm,

s-au folosit perfuzii de glucoză, care, prin expansiunea volumului lichidelor extracelulare, au diminuat reabsorbția proximală a Na^+ și, secundar acesteia, pe aceea a glucozei.

Turtirea curbei reabsorbției glucozei la trecerea de la reabsorbția completă la așa-numita rată maximă a reabsorbției tubulare, atribuită anterior alterării kineticii transportului glucozei și/sau heterogenității nefronilor, conform noilor date poate fi explicată prin expansiunea progresivă a volumului lichidelor extracelulare consecutivă administrării de glucoză, care scade reabsorbția Na^+ și secundar pe cea a glucozei, iar când se ajunge la un volum staționar reabsorbția glucozei nu mai crește, fiind atinsă așa-numita rată maximă a reabsorbției tubulare. Cercetări efectuate pe rinichi izolați perfuzați confirmă lipsa reabsorbției maxime a glucozei și evidențiază o marcată dependență de RFG, dar nici o relație între reabsorbția Na^+ și cea a glucozei (7). Această constatare dovedește că în organismul intact relațiile dintre reabsorbția tubulară a Na^+ și a glucozei nu depind de capacitatea intinsecă a tubului de a transporta Na^+ și glucoză, ci de influențele multiple sistemice exercitate asupra rinichiului.

Aceste date recente permit sistematizarea mecanismelor tubulare de reabsorbție a glucozei în două procese:

— unul din procese este cuplat, prin mecanisme încă necunoscute, cu transportul net al lichidelor, procentul de glucoză reabsorbită fiind proporțional cu cel al lichidelor reabsorbite, dar nu se știe încă dacă un procent important al transportului net de lichide poate fi atribuit transportului activ primar al glucozei. Recent s-a demonstrat că fracțiunea de lichide reabsorbite este independentă de concentrația inițială a glucozei între 2,5 și 18 mM/l (78);

— al doilea proces este mediat de un transportor, cercetările recente de-

monstrind existența a două mecanisme mediate de transportor, dintre care unul, corelat cu reabsorbția Na^+ , are afinitate mare dar capacitate redusă pentru glucoză și celălalt, independent de Na^+ , are afinitate scăzută dar capacitate mare pentru glucoză. Determinarea coeficienților K_m (concentrația unei substanțe solvite la care J_i — numărul de molecule ale substanței care se mișcă printr-o unitate de suprafață plană în unitatea de timp — este jumătate din valoarea maximă) și a V_{max} (velocitatea maximă cu care se mișcă moleculele) pentru glucoză, a dovedit că sistemul tubular transportor al glucozei depinde de concentrația ei și că în condiții fiziologice acționează în domeniul saturațiilor scăzute (43).

Fiziopatologia reabsorbției glucozei

Depășirea funcțională sau afectarea mecanismelor de reabsorbție tubulară a glucozei se traduc prin prezența în urină a unor cantități variate de glucoză — glucozurie. Glucozuria este întotdeauna patologică, dar valoarea sa este diferită în funcție de mecanismul de producere, fiind nesemnificativă în diabetul renal și în hiperglicemiile tranzitorii sau însoțitoare ale unor afecțiuni endocrine, în schimb, avînd o importanță deosebită atunci cînd este consecința unui diabet zaharat.

Glucozuriile se grupează, pe baza patogeniei lor, în două tipuri principale și anume: prin depășirea pragului renal al glucozei sau prin diminuarea acestuia.

Glucozuriile prin depășirea pragului renal al glucozei sînt de obicei consecința hiperglicemiilor acute sau cronice, indiferent de etiologia lor. Noțiunea de „prag” renal, care reprezintă



concentrația plasmatică a glucozei de la care începe să apară glucoză în urină, este în realitate o mărime variabilă, depinzând de activitatea funcțională renală și în special de rata filtrării glomerulare. Debitul glucozat tubular la glicemia de 100 mg/100 ml și rata de filtrare glomerulară de 125 ml/min este de 125 mg/min, cantitate care se reabsoarbe în întregime. Dacă toți nefronii ar fi identici ca structură și funcție, atunci când debitul glucozat depășește capacitatea lor de reabsorbție, ar trebui să apară glucoza în urină și apoi cantitatea eliminată ar trebui să crească proporțional cu creșterea suplimentară a glicemiei. Dar populația de nefroni este heterogenă și de aceea glucozuria apare atunci când este depășit „pragul” renal al glucozei, respectiv, când sînt „saturați” nefronii slabi cu capacitate de filtrare normală dar cu capacitate de reabsorbție tubulară scăzută, deși majoritatea nefronilor cu un echilibru normal glomerulo-tubular continuă încă să reabsoarbă glucoza filtrată. Valoarea glicemiei corespunzătoare „pragului” renal este de aproximativ 180 mg/100 ml și asigură un debit glucozat tubular de 225 mg/min, valoare mult îndepărtată de T_{mg} . Deci, „pragul” renal al glucozei și T_{mg} , deși corelate, sînt noțiuni diferite. Creșterea în continuare a glicemiei este urmată de „saturarea” unui număr în creștere de nefroni și, consecutiv, de creșterea suplimentară a glucozuriei, încă neproporțională cu hiperglicemia. T_{mg} este atins atunci când sînt saturați toți nefronii care au capacitate de filtrare subnormală dar capacități reabsorbitive normale și de acum înainte glucozuria va crește proporțional cu creșterea nivelului glicemic.

Depășirea „pragului” renal al glucozei reprezintă mecanismul de producere al glucozuriei din stadiul manifest diabetului zaharat și al glucozuriilor transiente însoțesc hiperglicemiile cronice

datorate hiperfuncției glandelor endocrine hiperglicemiante (acromegalia, hipercorticismul, hipertiroidismul etc.), precum și hiperglicemiile acute care însoțesc variate agresiuni severe (traumatice, operatorii, calorice, infecțioase etc.), traumele psihice, alimentația etc.

În condiții normale, reabsorbția glucozei filtrate fiind totală, creșterea ratei de reabsorbție a glucozei nu poate avea nici o influență asupra glicemiei. Dar în cazul unor hiperglicemii importante, în special în diabetul zaharat, excreția unor cantități crescute de glucoză în urină provoacă diureză osmotică, urmată de contracția volumului lichidelor extracelulare, care stimulează reabsorbția tubulară de Na^+ și de glucoză. Reabsorbția crescută de glucoză va contribui la accentuarea hiperglicemiei și la scăderea glucozuriei, modificări intensificate și de creșterea viscozității sanguine, care diminuează suplimentar atît rata filtrării glomerulare cît și fluxul sanguin renal. Asemenea mecanisme au o importanță deosebită în special în comele hiperosmolare noncetozice, în care, deși glicemia depășește uneori 1 000 mg/100 ml, contracția volumului lichidelor extracelulare împiedică eliminarea excesului de glucoză, contribuind la agravarea situației (44).

Glucozuria sarcinii, considerată de mulți autori ca fiziologică, deși nu rareori ajunge la cîteva grame pe zi, este uneori consecința unui diabet latent, care a devenit manifest ca urmare a modificărilor endocrine caracteristice sarcinii, dar de cele mai multe ori este doar o modificare funcțională temporară, care dispare după naștere. Obişnuit glucozuria apare în lunile 3—4 de sarcină, când și RFG este semnificativ crescută, și se datorează diminuării ratei reabsorbției maxime a glucozei, apărînd în condiții de normoglicemie. Explicația clasică a glucozuriei gravidelor este creșterea RFG

care asigură la nivelul tubilor un debit glucozat superior capacității lor maxime de reabsorbție, care ar fi diminuată, cel puțin pentru unii nefroni (39). Dar pe baza concepțiilor actuale se poate admite că glucozuria este rezultatul, cel puțin parțial, al diminuării reabsorbției proximale ca urmare a expansiunii efective a volumului lichidelor extracelulare (44).

Glucozuria consecutivă corticoterapiei probabil că are mecanisme de producere similare.

Glucozuriile prin diminuarea pragului renal al glucozei uneori reprezintă unica tulburare a funcționalității tubulare (diabetul renal), altele fac parte dintr-un complex de disfuncții tubulare (sindromul Fanconi).

Diabetul renal este o tubulopatie ereditară și familială, transmisă ca un caracter dominant, caracterizată prin pierderea unor cantități moderate de glucoză prin urină, în condițiile unei glicemii normale. Afecțiunea are o evoluție benignă și nu precede instalarea unui diabet zaharat sau a unei insuficiențe renale. S-au diferențiat două tipuri diferite și anume: tipul A, în care capacitatea maximă de reabsorbție a glucozei este scăzută și curba de titrare este doar ușor turtită și tipul B, cu capacitate maximă de reabsorbție normală și cu o marcată turtire a curbei de titrare (54a). La unii pacienți cu diabet renal s-au găsit leziuni discrete, distribuite sporadic în tubii proximali, cu unele zone lipsite de mitocondrii și cu altele lipsite de „marginea în perie”, sau de fosfatază alcalină (55). S-a susținut că diabetul renal ar fi consecința unui dezechilibru glomerulo-tubular, dar cercetările minuțioase au dovedit că atât suprafața glomerulară cât și volumul tubului proximal sînt normale. Mai probabilă este ipoteza conform căreia afecțiunea ar fi consecința unui număr mai mare ca de obicei de nefroni cu capacitate

redușă, sau chiar absentă, de a reabsorbi glucoza.

Florizina, un glucozid vegetal, produce efecte similare cu cele ale diabetului renal, provocînd glucozurie cu normoglicemie. Dar, spre deosebire de diabetul renal, în care tulburările sînt permanente, după florizină efectul este temporar și se datorează inhibării reversibile a mecanismelor care asigură transportul tubular al glucozei.

Sindromul Fanconi este o tubulopatie proximală complexă, caracterizată în formele complete prin tulburări ale reabsorbției aminoacizilor, glucozei, fosfaților etc., în condițiile unor concentrații plasmatice normale ale acestor constituenți. Se poate admite, simplificînd foarte mult, că reabsorbția tubulară proximală ar avea două componente: una specifică pentru substanțele care se reabsorb la acest nivel cu predilecție (aminoacizi, glucoză, fosfați, bicarbonați, acid uric, calciu etc.) și cealaltă pentru reabsorbția Na^+ , cale comună de care este legată reabsorbția tuturor substanțelor menționate anterior (fig. 32 bis). Alterarea acestei căi comune va tulbura reabsorbția acestor substanțe, determinînd o tulburare complexă a transportului tubular — sindromul Fanconi —, iar

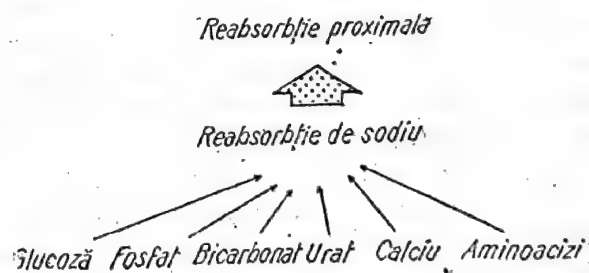


Fig. 32 bis — Reabsorbția Na^+ și a altor substanțe în tubul proximal (după Kurtzman și Pillay, 1974).

alterarea uneia din căile subordonate tulbură în mod specific numai reabsorbția unei singure substanțe — glucozuria florizinică (44).

Reabsorbția proteinelor

Membrana filtrantă glomerulară nu lasă să treacă molecule cu greutate moleculară mai mare de 70 000 și de aceea se admite că ultrafiltratul glomerular este lipsit de proteine. În realitate ultrafiltrează o cantitate de proteine plasmatică apreciată la $5 \text{ mg/kg}^{-1}/24 \text{ ore}$ (aproximativ de 5 ori *pool*-ul total al proteinelor plasmatic), constituită mai ales din proteine cu moleculă mică, ce vor fi reabsorbite și catabolizate în tubul proximal. Ca urmare concentrația proteinelor în urina definitivă este de maximum $100 \text{ mg}/24 \text{ ore}$, cantitate nedecelabilă prin metodele obișnuite de cercetare. Dintre proteinele urinare $1/3$ — $1/2$ sînt albumine, restul fiind globuline, în special α -globuline, iar proteinele cu moleculă mai mare (β - și γ -globuline) se găsesc doar ca urme.

Concentrația albuminei în ultrafiltrat este de aproximativ $30 \text{ mg}/100 \text{ ml}$, ceea ce înseamnă că zilnic filtrează 32 g albumină, iar în cazul creșterii albuminемiei printr-o perfuzie cu albumină creșterea excreției urinare este paralelă cu cea a nivelului plasmatic. Aceste constatări dovedesc că în condiții fiziologice filtrează cantități de albumină care pot fi aproape complet reabsorbite tubular, dar că mecanismele de reabsorbție au o capacitate maximă de reabsorbție (T_m) doar cu puțin superioară excreției fiziologice și de aceea creșterea încărcării cu albumină a ultrafiltratului este urmată de excreția urinară a cantităților excedentare. La om se admite că filtrează aproximativ 0,5—0,6% din totalul albuminемiei plasmaticе, pragul renal al albuminei fiind de 6—7 g/100 ml iar T_m de aproximativ $30 \text{ mg}/\text{min}$ (45). Hemoglobina filtrează de asemenea glomerular și nu ajunge în urina definitivă dacă nu depășește concentrația plasmatică „prag” de $150 \text{ mg}/100 \text{ ml}$, în schimb, la concentrații mai mari excreția sa urinară este

funcție de nivelul plasmatic. T_m hemoglobinei este de aproximativ $1 \text{ mg}/\text{min}$ (65).

Proteinele filtrate se admite că se reabsorb prin pinocitoză și apoi sînt degradate în celulele tubului proximal. Cercetări recente cu oligopeptide marcate izotopic au adus o serie de precizări asupra mecanismului reabsorbției acestor proteine. Injectarea în tubii contorți proximali de angiotensină II sau de bradikinină marcată este urmată de reabsorbția lor rapidă, în urină ajungînd doar aproximativ 10% din substanța marcată injectată (67). Cercetări recente efectuate cu diverși oligopeptizi naturali și sintetici au demonstrat că oligopeptizii filtrați glomerular sînt degradați în lumenul tubular extrem de rapid, iar aminoacizii rezultați sînt reabsorbiți aproape complet în tubul proximal. Detalii suplimentare asupra procesului de degradare tubulară a oligopeptizilor s-au obținut prin studiul acțiunii γ -glutamyltransferazei — enzimă prezentă la nivelul „marginii în perie” a celulelor tubului contort proximal —, avînd ca substrat fiziologic γ -glutamylpeptizii: acidul oftalmic și glutathionul și derivații săi δ -substituiți. Prin microperfuzia unui segment tubular, constituit din tubii contorți și ansa Henle, cu o soluție de acid oftalmic, s-a constatat că tripeptidul dispărea rapid din lichidul tubular, în același timp crescînd temporar conținutul în aminoacizi care erau rapid resorbiți. Adăugarea în lichidul de perfuzie a l-aspartatului — inhibitor puternic al reabsorbției glutamatului — nu a influențat dispariția peptidului, dar s-a acumulat glutamat în lichidul tubular, aproape în același ritm cu cel al dispariției tripeptidului. Din aceste experimente reiese că peptizii sînt degradați în lumenul tubular și nu se reabsorb ca atare (73). Cercetările efectuate cu derivați δ -substituiți ai glutathionului au condus la aceleași concluzii (38).

Fiziopatologia reabsorbției proteinelor

Fiziopatologia reabsorbției proteinelor este prezentată în capitolul „Proteinuria”.

Reabsorbția aminoacizilor

Prin rinichi filtrează zilnic aproximativ 0,5 M aminoacizi/l, cantitate de aproape 15 ori superioară conținutului aminoacidic al lichidelor extracelulare și apoi, încă din tubul proximal, aminoacizii filtrați se reabsorb aproape în întregime, astfel fiind prevenită pierderea lor din organism. *Clearance*-ul total renal al aminoacizilor este de

aproximativ 1 ml/min, dovadă a reabsorbției lor masive, dar *clearance*-ul diversilor aminoacizi diferă foarte mult. Astfel anumiți aminoacizi, care se găsesc în concentrații moderate în plasmă, se reabsorb într-o proporție mai mare (histidina 90—95%, glicina peste 95%, serina 98%), în timp ce alți aminoacizi, a căror concentrație plasmatică este relativ crescută (valina și glutamina), au *clearance*-uri renale foarte scăzute, iar acidul β -aminoizobutiric se elimină aproape cantitativ. În tabelul VI sînt prezentați aminoacizii liberi din urină, la nou-născuți (la termen și prematuri), la copii și la adulți.

TABELUL VI

AMINOACIZII LIBERI DIN URINĂ ($\mu\text{mol/min}$) PENTRU SUPRAFAȚA CORPORALĂ DE 1,73 m²

| | Prematur 6 săptămîni | Nou-născut 6 săptămîni | Copii 2—12 ani | Adulți |
|------------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------|------------|
| Alanină | 0,5—0,7 | 1,2—2,1 | 0,04—0,35 | 0,09—0,27 |
| β -alanină | 0 | 0 | urme | 0 |
| Ac. α -aminoadipic | 0,1—0,23 | 0,17—0,23 | — | 0—0,02 |
| Ac. α -aminobutiric | urme | 0 | urme—0,06 | 0,01—0,04 |
| Ac. γ -aminobutiric | 0—urme | 0—urme | — | urme |
| Ac. β -aminoizobutiric | 0,09—0,16 | 0,17—10,42 | 0—0,19 | 0,01—0,09 |
| Arginină | 0 | urme—0,1 | 0,01—0,04 | 0,02—0,20 |
| Ac. aspartic | urme—0,04 | urme—0,32 | urme—0,07 | 0,03—0,09 |
| Aspartat + glutamină | 0,5 | 1,1—2,0 | 0,04—0,75 | 0,17—0,48 |
| Citrulină | 0,02—0,17 | urme—0,04 | urme—0,03 | 0—urme |
| Cistationină | 0,09—0,12 | 0,11—0,17 | — | 0,01—0,02 |
| 1/2 cistină | 0,04—0,25 | 0,14—0,34 | — | 0,02—0,08 |
| Ac. glutamic | 0,02—0,13 | 0,04—0,62 | 0,01—0,13 | 0,008—0,16 |
| Glicină | 2,5—4,2 | 3,7—8,4 | 0,33—1,5 | 0,40—0,9 |
| Histidină | 0,34—0,83 | 0,8—1,8 | 0,11—1,0 | 0,15—0,53 |
| Homocitrulină | 0,13—0,37 | 0,12—0,24 | — | 0,02—0,04 |
| Hidroxilizină | 0,13—0,27 | 0,05—0,11 | — | 0—0,02 |
| Hidroxiprolină | 1,1—2,1 | 0,7—2,6 | 0 | 0 |
| Izoleucină | 0,03—0,07 | 0,10—0,16 | 0,01—0,07 | 0,01—0,04 |
| Leucină | 0,04—0,08 | 0,15—0,18 | 0,02—0,11 | 0,02—0,5 |
| Lizină | 0,2—0,6 | 0,7—1,4 | 0,04—0,21 | 0,02—0,20 |
| Metionină | 0,08—0,14 | 1,12—0,14 | 0,01—0,04 | 0,02—0,04 |
| 1-metilhistidină | 0 | 0—0,03 | 0,12 | 0,58—0,09 |
| 3-metilhistidină | 0 | 0—0,07 | 0,20 | 0,08—0,28 |
| Ornitină | 0—0,8 | 0,05—0,08 | 0,01—0,03 | urme |
| Fenilalanină | 0,08—0,13 | 0,11—0,14 | 0,01—0,11 | 0,04—0,07 |
| Prolină | 0,6—1,7 | 0,7—5,4 | urme—0,04 | 0 |
| Serină | 0,8—1,3 | 1,1—2,3 | 0,09—0,34 | 0,09—0,31 |
| Taurină | 0,03—0,08 | 0,01—0,18 | 0,76—1,9 | 0,4—1,3 |
| Treonină | 0,9—1,9 | 0,67—1,4 | 0,04—0,17 | 0,09—0,14 |
| Tirozină | 0,17—0,60 | 0,22—0,38 | 0,03—0,12 | 0,06—0,10 |
| Valină | urme—0,2 | 0,1—0,16 | urme—0,08 | urme—0,05 |

În sângele din vena renală se găsesc în concentrații aproape similare cu cele din sângele arterial toți aminoacizii (cu excepția glutaminei utilizată în rinichi pentru amoniogeneză), dovadă că reabsorbția tubulară a aminoacizilor nu este doar un proces care asigură substratul metabolic al celulelor tubulare renale, ci un proces de transport transepitelial analog celui intestinal. Dealtfel numai celulele de la începutul tubului proximal utilizează pentru necesitățile lor metabolice aminoacizii reabsorbiți din filtratul glomerular, în timp ce celulele tubulilor mai distali folosesc aminoacizi extrași din lichidele peritubulare (74).

Studiile clinice și mai ales cele experimentale, realizate pe cupe de cortex renal, sau prin micropuncții și microperezuzii tubulare etc., au precizat că reabsorbția aminoacizilor filtrați are loc predominant în tubul contort proximal, mult mai puțin în ansa Henle și este absentă în tubul distal (33). La concentrații plasmatice normale peste 80% din cantitatea totală a fiecărui aminoacid filtrat se reabsoarbe în prima 1/3 a tubului contort proximal (49) (excepție făcând doar taurina și glicina) și de aceea creșterea moderată a sarcinii filtrate de aminoacizi nu provoacă aminoacidurie. Reabsorbția aminoacizilor are loc la nivelul marginii „în perie” a membranei luminale, dar nu se cunoaște încă cum are loc efluxul de aminoacizi la polul bazal al celulelor tubulare. Dealtfel membrana bazală a acestor celule este permeabilă pentru aminoacizi și, teoretic cel puțin, permite un influx pasiv de aminoacizi din lichidul anteluminal în cel luminal, proces probabil de importanță minoră.

Transportul aminoacizilor din lumen în celulele tubulare se face contra unui gradient de concentrație, aminoacizii fiind prezenți intracelular în concentrații de 2—7 ori superioare celor din filtratul glomerular. S-a evi-

dentiat o stereospecificitate a reabsorbției aminoacizilor, izomerii L naturali fiind reabsorbiți preferențial față de formele D, iar extracția de către celulele renale a D-aminoacizilor fiind inhibată de izomerii L și invers. Rata reabsorbției aminoacizilor probabil că este influențată și de încărcătura lor electrică, membrana celulelor tubulare încărcată negativ nu influențează reabsorbția aminoacizilor neutri, în schimb, facilitează reabsorbția aminoacizilor bazici (lizina, arginina și ornitina) și adaugă gradientului de concentrație și unul electric în cazul aminoacizilor acizi (acizii glutamic și aspartic). Membrana celulelor tubulare fiind puțin permeabilă pentru moleculele polare, nu pare posibil ca intrarea în celule a aminoacizilor acizi, la o rată comparabilă cu cea a aminoacizilor neutri transportați activ, să se poată face prin difuziune simplă. Competiția aminoacizilor din același grup pentru reabsorbție (leucina și izoleucina; lizina și arginina; prolina și hidroxiprolina etc.) și inhibiția procesului prin cianură, dinitrofenol și ouabaină dovedesc că reabsorbția tubulară a aminoacizilor este un proces predominant activ, dependent de un metabolism intens celular, deși nu se poate exclude nici participarea accesorie a unui transport pasiv.

Reabsorbția tubulară a aminoacizilor se realizează grație unor mecanisme active de transport saturabile, a căror cinetică a fost recent precizată prin studii de microperezuzii tubulare *in vivo* și pe segmente izolate de tubi *in vitro*. Sistemele de transport investigate prezintă o cinetică tip Michaelis-Menten, rezultatele obținute prin micropuncții și microperezuzii fiind apropiate de cele calculate pe baza coeficientului aparent de permeabilitate (P), a constantelor de afinitate (Km) și a ratei maxime de transport (J_{max}). (73). Studiile cinetice recente au precizat că în condițiile unui flux liber, cu excepția taurinei și a aminoacizilor

acizi (aspartic și glutamic), mecanismele tubulare de reabsorbție a aminoacizilor sînt departe de a fi saturate ($K_m >$ concentrația plasmatică), iar proporția reabsorbției fiecărui aminoacid filtrat depinde în mare măsură de constanta sa de afinitate. Astfel glicina, care are o afinitate foarte redusă pentru sistemul său de reabsorbție ($K_m > 10 \text{ mmol. l}^{-1}$), se reabsoarbe la o rată scăzută, la 2 mm de glomerul s-a reabsorbit numai 50% din cantitatea filtrată, în timp ce în același segment tubular s-a reabsorbit 90% din glutamină ($K_m \simeq 2 \text{ mmol. l}^{-1}$) și din valină. Prolina are de asemenea o afinitate foarte redusă pentru sistemul său de reabsorbție, dar s-a evidențiat și existența unui sistem adițional cu mare afinitate pentru reabsorbția ei (84). Taurina se reabsoarbe de asemenea slab din lumenul tubular, deși are o afinitate relativ ridicată ($< 0,54 \text{ mmol. l}^{-1}$), din cauza capacității foarte redusă (J_{\max}) a mecanismului său de reabsorbție, care se saturează în mare măsură la concentrații fiziologice de taurină (16).

În segmentele inițiale ale tubului contort proximal difuziunea pasivă a aminoacizilor are o importanță minoră în comparație cu transportul activ, dar în segmentele mai distale scade rata reabsorbției, din cauza diminuării profunde a concentrației lumenale a aminoacizilor, în timp ce difuziunea pasivă în lumen se menține aproape nemodificată, fiind rezultatul concentrației peritubulare a aminoacizilor. Pentru fiecare aminoacid există un anumit punct tubular unde se egalizează reabsorbția activă cu difuziunea pasivă în lumen, pentru majoritatea aminoacizilor, acest punct fiind situat înainte de sfîrșitul convoluției proximale. Cu cît acest punct de echilibru este mai proximal, cu atît va crește mai tîrziu excreția aminoacidului respectiv la o sarcină crescîndă sau la o inhibiție crescîndă a etapei de

transport, în schimb, cînd echilibrul se produce la sfîrșitul convoluției proximale hiperaminoaciduria se instalează la o ușoară creștere a sarcinii sau la o ușoară inhibiție a reabsorbției.

Reabsorbția aminoacizilor se datorează unor multiple sisteme de transport, la precizarea lor contribuind și studiul anumitor defecte genetice ale transportului aminoacizilor, adevărate „experimente ale naturii” (fig. 33). Astfel este bine demonstrată existența unui sistem de transport pentru aminoacizii „dibazici” (l-arginina, l-lizina, l-ornitina), un altul pentru aminoacizii „acizi” (l-glutamat, l-aspartat), pentru care aminoacizii neutri au doar o afinitate redusă. Există de asemenea un sistem de transport preferențial pentru β -aminoacizi (β -alanina, β -aminoizobutiric, taurina). În schimb, mai puțin cunoscută este încă reabsorbția aminoacizilor „neutri”, l-alanina, l-leucina, l-izoleucina, l-metionina, l-fenilalanina, l-citrulina, l-tirozina, l-valina, l-glutamina, l-asparagina și l-triptofanul fiind probabil transportați de cel puțin un sistem cu mare capacitate (J_{\max} aproximativ 2 mmoli. $\text{m}^{-1} \text{ s}^{-1}$), pentru care l-histidina, l-serina, l-treonina au o afinitate mult mai redusă. În cadrul acestui sistem este probabil ca unii aminoacizi să fie excretați în cantități crescute, din cauză că sistemul lor de transport normal este inhibat de alți aminoacizi al căror sistem de transport este afectat, exemplul clasic fiind cel al cistinuriei, în care acest aminoacid se excretă în cantități crescute din cauza inhibiției sistemului său de reabsorbție de către aminoacizii bazici neresorbiți. S-a evidențiat și un sistem de transport al „iminoacizilor” (prolină, hidroxiprolină și alți aminoacizi N-substituiți). Recent s-a demonstrat că reabsorbția prolinei se realizează de către două sisteme de transport, dintre care unul cu afinitate redusă și mare capacitate este mai puțin specific,

acceptând, în afara iminoacizilor, l-fenilalanina, l-alanină și alți aminoacizi „neutri” și un alt sistem specific pentru aminoacizii N-substituiți (iminoacizi) cu afinitate crescută și capacitate redusă. Probabil că există și un sistem

Dar există și anumite suprapuneri ale sistemelor de transport între diversele grupe menționate anterior, astfel glicina este transportată atât cu iminoacizii cât și cu aminoacizii neutri iar cistina este transportată de sistemul

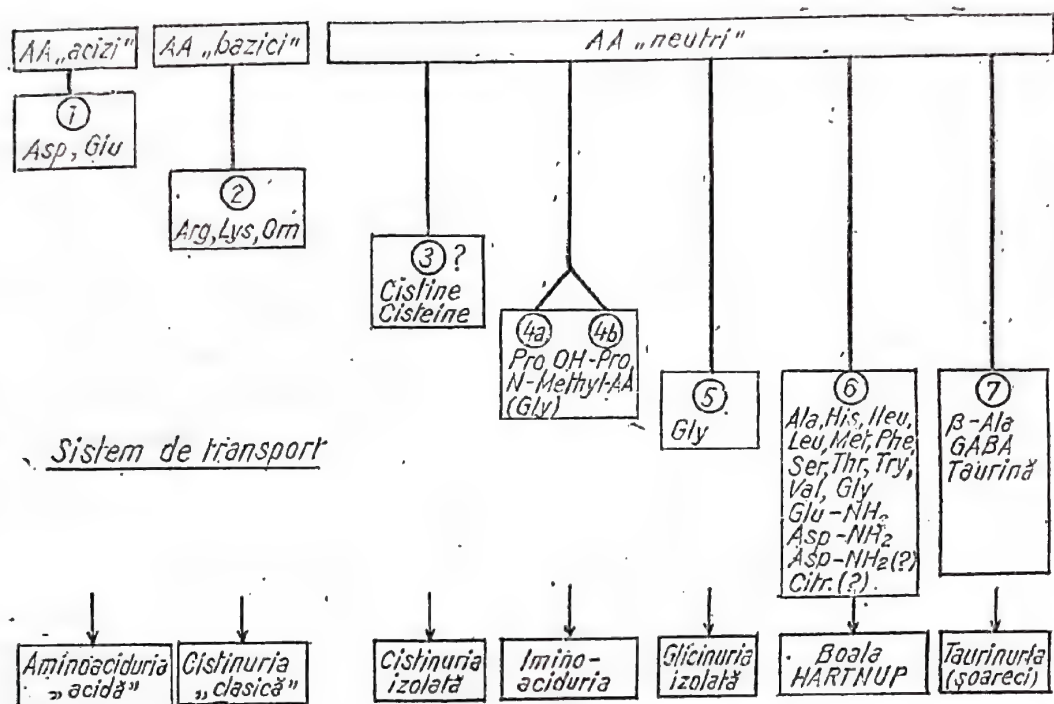


Fig. 33 — Sistemele de reabsorbție a aminoacizilor în rinichiul de mamifer și aminoaciduriile descrise la om (1—6), la ciine (2 sau 3) și la șoarece (7) (după Silbernagel, 1979).

de transport specific pentru cistină și cisteină, încă insuficient studiat din cauza dificultăților create de slaba solubilitate a cistinei și de faptul că cei doi aminoacizi se interconvertează cu ușurință, probabil în timpul reabsorbției lor. Reabsorbția glicinei, studiată pe tubi izolați din rinichi de iepure, este realizată atât de un sistem cu slabă afinitate, situat în tubul contort proximal, cât și de un sistem cu mare afinitate din *pars recta*, având o capacitate redusă, care poate fi depășită când crește debitul aminoacidului la capătul tubului contort proximal.

Existența unor sisteme separate de transport pentru grupe de aminoacizi este dovedită de diversele aminoacidurii genetice (a se vedea mai departe).

care reabsoarbe aminoacizii dibazici, dar are și un alt sistem.

Natura mecanismelor de transport al aminoacizilor este încă necunoscută. Unele ipoteze au considerat ca o etapă importantă în reabsorbția aminoacizilor formarea bazelor Schiff între chelatul metalic al aminoacidului și piridoxal, procesul de fosforilare, sau intervenția mitocondriilor, demonstrată prin formarea unor complexe între aceste structuri intracelulare și aminoacizi etc. O ipoteză mai recentă, așa-numitul ciclu γ -glutamil, în care un rol important este atribuit glutatiunii, prezent în mari cantități în celulele tubulare și având un *turnover* crescut, este bazată pe activitatea γ -glutamiltransferazei legată de membrană și a încă 5 enzime citoplasma-

tice (65). Conform acestei ipoteze procesul s-ar desfășura în două etape succesive: în prima etapă o enzimă de natură glicoproteică, insolubilă, legată de microvilli membranei celulelor tubului proximal, ar cataliza schimbul unui aminoacid din lumenul tubular pentru gruparea cisteinilglicină a glutatationului. Atât gruparea γ -glutamil-aminoacid cât și cisteinilglicina sînt translocate în interiorul celulei, probabil printr-o modificare configurațională a enzimei γ -glutamiltranspeptidază (γ -GTP), produsul rezultat (γ -glutamil-aminoacid) putînd fi considerat ca un cărăuș; în cea de a doua etapă o altă enzimă celulară solubilă, γ -glutamilcilotransferaza (γ -GCT) ar cataliza conversia complexului γ -glutamil-aminoacid, eliberînd aminoacidul și 5-oxiprolină. Complexul cisteinilglicină este scindat de către peptidazele celulare în cisteină și glicină și apoi ciclul se reia, prin conversia 5-oxiprolinei în acid glutamic, sub acțiunea 5-oxiprolinazei, reacție în care intervine ATP, care se leagă de glicină formînd glutatationul (γ -glutamilcistinoglicină). Reabsorbția a 1 mol de aminoacid implică consumul a 3 moli de ATP, un consum energetic moderat dacă se are în vedere că zilnic se reabsorb din tubi aproximativ 0,5 M aminoacizi (65).

Ipoteza ciclului γ -glutamil nu a putut fi demonstrată experimental, aducîndu-i-se o serie de critici, dintre care menționăm: rata *turnover*-ului ciclului este mult mai lentă decît rata reabsorbției aminoacizilor; ciclul nu necesită prezența Na^+ dar reabsorbția aminoacizilor este Na^+ -dependentă; se poate bloca complet reabsorbția aminoacizilor fără vreun efect asupra γ -glutamiltransferazei din „marginea în perie” și, în sfîrșit, faptul că transportul aminoacizilor nu era alterat la un pacient cu deficiență înnăscută a γ -glutamiltransferazei.

Mai recent s-a susținut ipoteza intervenției unor peptidaze de la nivelul

„marginii în perie” drept cărăuși ai transportului aminoacizilor (41 a). Deoarece diizopropilfosfluoridatul inhibă puternic dipeptidilpeptidaza IV și reabsorbția prolinei și a alaninei, s-a sugerat că această enzimă ar servi drept cărăuș pentru reabsorbția prolinei. Dar extinderea inhibiției este redusă și inhibitorul acționează asupra enzimei și a cărăușului, care este diferit de aceasta. Natura biochimică a cărăușilor aminoacizilor și a legăturii lor cu influxul de Na^+ rămîne încă o problemă nerezolvată.

Energia necesară pentru realizarea transportului activ al aminoacizilor contra unui gradient de concentrație, iar pentru unii și contra unui gradient electric, este furnizată grație activității $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ -azei, enzimă intim legată, sau chiar identică, cu „pompa de Na^+ ” din părțile latero-bazale ale celulei. Transportul tubular al aminoacizilor este dependent de prezența Na^+ și în special de existența unui gradient tranzitor de Na^+ între lumenul tubular și spațiul intracelular, care reprezintă forța motrică pentru reabsorbția celei mai mari părți a aminoacizilor. Energia metabolică celulară este utilizată în special pentru mecanismul peritubular al pompei de Na^+ , care generează gradientul. Acest tip de mecanism de transport activ, care realizează atât absorbția aminoacizilor cât și a glucozei și a fosfaților, este denumit transport activ secundar sau cotransport.

Variațiile fiziologice ale aminoaciduriei

Din cantitatea totală de aminoacizi filtrați glomerular doar 1—2% ajung în urina finală, restul fiind reabsorbiți în proporții diferite de la un aminoacid la altul. Determinarea *clearance*-ului renal al diversilor aminoacizi a permis gruparea lor în 3 categorii și anume: unii cu *clearance* mai mare de 2 ml/min (histidina, taurina, glicocolul, serina, acidul aspartic), alții cu *clearance* în-

tre 1—2 ml/min (tirozina, fenilalanina, metionina, treonina, izoleucina, cistina) și în sfârșit alții cu *clearance* sub 1 ml/min (arginina, lizina, alanina, leucina, valina, prolina). Aproximativ 85% din cantitatea totală de aminoacizi excretați în urina adultului este constituită de histidină, taurină, glicocol, acid glutamic și acid β -aminoizobutiric.

Aminoacizii se elimină în urină în proporție de 40% sub formă liberă, iar restul legați de peptide și de substanțe azotate nonpeptidice (acid hipuric, fenilacetilglutamină etc.). Astfel hidroxiprolina, care provine în special din collagen — reprezentând 13% din aminoacizii collagenului — făcând parte integrantă din matricea osoasă, și numai într-o măsură redusă din alimentație, se excretă în urina de adult în proporție de 96—97% sub formă de peptide și 3—4% liberă. În perioadele de creștere, când are loc o sinteză intensă de collagen, hidroxiprolina se excretă în cantități mai mari și în urină, iar după a treia decadă de viață eliminările aminoacidului scad, menținerea lor ridicată fiind dovada unui intens metabolism osos (în boala Paget eliminările urinare de hidroxiprolină pot crește pînă la de 25 de ori nivelul normal).

Aminoacizii se excretă în urină și legați de glucide, sub formă de mucopolizaharide, glicoproteine și collagen. Hidroxilizina de exemplu este prezentă în urină pînă la 80% ca glucozid, 8% liberă și 11% ca peptid. Aminoacizii urinari se mai excretă și legați de acizi aromatici: glicina se excretă în proporție de peste 50% ca acid benzoic, acidul glutamic se elimină în special ca fenilacetilglutamină etc.

Aminoaciduria este influențată de o serie de factori fiziologici și în primul rînd de vîrstă. La nou-născuți și mai ales la prematuri, aminoaciduria are valori de 3—4 ori superioare celor ale adultului, datorită în special eliminărilor de taurină, care, încă înainte

de prima alimentare, sînt mai mari decît eliminările tuturor celorlalți aminoacizi împreună. În prima săptămîină de viață cresc temporar eliminările urinare de prolina, iar la prematuri, odată cu începutul aportului proteic, se corectează aminoacidemia și, concomitent, crește aminoaciduria, în special eliminările de citrulină, homocitrulină și cistationină. Hiperaaminoaciduria nou-născuților este atribuită clasic incompletei maturizări la naștere a sistemelor tubulare de transport, la care trebuie adăugate creșterea sarcinii tubulare de aminoacizi, în special de tirozină și etanolamină și poate o retrodifuziune a aminoacizilor din cauza permeabilității crescute a membranei celulare luminală (14). Reabsorbția fracțională a celor mai mulți aminoacizi este redusă la nou-născut, dar acest fapt este mascat de RFG scăzută. La sfîrșitul primului an de viață aceste „defecte” fiziologice se corectează parțial, aminoaciduria copiilor menținîndu-se pînă la pubertate la niveluri inferioare celor ale adulților, media fiind de 2,18 mmoli/d la băieți între 6—10 ani și de 3,44 între 10—14 ani, iar la fetele de aceleași grupe de vîrstă fiind de 1,49 și, respectiv, 2,22 mmoli/d, față de media adulților, de 5,86 la bărbați și 5,68 mmoli/d la femei.

Graviditatea mărește aminoaciduria, în special prin eliminările de glicocol, histidină, treonină, serină și alanină, care cresc rapid la începutul sarcinii, se dublează în săptămîna a 16-a și ajung la termen la valori de 4—5 ori superioare celor de la negravidă. Eliminările urinare ale altor aminoacizi (lizină, cistină, taurină, leucină și izoleucină) cresc la începutul sarcinii și apoi scad, iar eliminările altor aminoacizi (valină, fenilalanină) se mențin crescute stabil în tot timpul sarcinii (39). Mecanismele de producere ale aminoaciduriei gravidice nu sînt încă cunoscute, dar probabil că sînt multiple, deoarece și sistemele de transport

tubular al aminoacizilor sînt multiple, roluri importante fiind deținute atît de creșterea RFG cît și de noul echilibru endocrin, în special excesul de cortizol care provoacă creșteri ale aminoaciduriei și la negravidă.

Alimentația are de asemenea oarecare influențe asupra aminoaciduriei, după alimentația carnată crescînd eliminările urinare de metilhistidină, iar în subalimentație și inanție cele de acid β -aminoizobutiric și hidroxiprolină.

Fiziopatologia reabsorbției aminoacizilor

În condiții fiziologice aproape întreaga cantitate de aminoacizi filtrată glomerular este reabsorbită în tubii contorți proximali, iar pierderile de aminoacizi corelate cu anumite condiții fiziologice (vîrstă, graviditate, alimentație) sînt obișnuit minime. În anumite stări patologice se poate ajunge însă la eliminări urinare excesive de aminoacizi, ca urmare fie a creșterii cantității filtrate, fie a reducerii capacității de reabsorbție tubulară. Celulele tubilor proximali posedă pentru transportul aminoacizilor atît mecanisme specifice cu capacitate redusă, cît și mecanisme cu mare capacitate dar cu specificitate redusă și de aceea în diverse stări patologice se pot produce atît tulburări ale reabsorbției unui singur aminoacid sau a unui grup de aminoacizi înrudiți, cît și tulburări care afectează reabsorbția tuturor aminoacizilor și a altor constituenți urinari (glucoză, fosfați etc.).

Aminoaciduriile patologice se împart, în funcție de mecanismul lor de producere, în două mari categorii:

- aminoacidurii prerenale (secundare), determinate de depășirea capacității maxime de reabsorbție tubulară ca urmare a creșterii aminoacidemiei;

- aminoacidemii renale (primare), consecutive unor defecte înnăscute sau

dobîndite ale mecanismelor tubulare de transport al aminoacizilor (fig. 34).

Clasificarea aceasta nu trebuie să fie considerată prea rigid, deoarece determinările concentrațiilor urinare de aminoacizi nu permit întotdeauna o încadrare corectă. Astfel glicinuria, care este obișnuit consecința hiperglicinemiei, a fost decelată și la pacienți cu glicinemie normală, iar histidinuria poate rezulta atît prin hiperhistidinemie cît și printr-un defect tubular de reabsorbție. În interpretarea eliminărilor urinare de aminoacizi trebuie ținut seama întotdeauna de vîrsta bolnavului, valorile fiziologice ale copilului mic fiind net patologice la adult.

A. Aminoaciduriile prerenale

Aminoaciduriile prerenale sau prin prea plin (*overflow aminoaciduria*) sînt consecința creșterii concentrației plasmatice a unui sau a mai multor aminoacizi, realizînd un debit tubular superior capacității maxime de reabsorbție, care este normală. În funcție de mecanismele lor de producere se pot diferenția două tipuri de aminoacidurii prerenale și anume: prin intensificarea catabolismului protidic și printr-o anomalie specifică a metabolismului intermediar.

a) Aminoaciduriile prin intensificarea catabolismului protidic sînt prezente într-o serie de afecțiuni care declanșează o puternică reacție catabolică ce prelungește și intensifică distrugerile proteice tisulare produse direct sau indirect de agentul etiologic. Asemenea aminoacidurii se întîlesc în agresiuni acute caracterizate prin distrugeri tisulare extinse (traumatisme, arsuri, intervenții chirurgicale cu exereze întinse, fracturi multiple ale oaselor mari, infecții severe etc.), precum și în cursul evoluției unor boli febrile prelungite, a neoplaziilor, tirotoxicozelor, atrofiilor musculare

largi, după corticoterapia intensă și prelungită și în general în orice afecțiune gravă care se însoțește de un bilanț azotat negativ și distrugerii mari de proteine. În toate aceste condiții aminoaciduria coexistă și cu

teică, transaminare, ureogeneză, gluconeogeneză etc.), cit și a descărcării în circulația sistemică a unor cantități crescute de aminoacizi rezultați din proteoliza intensă hepatocitară. În asemenea condiții crește în special

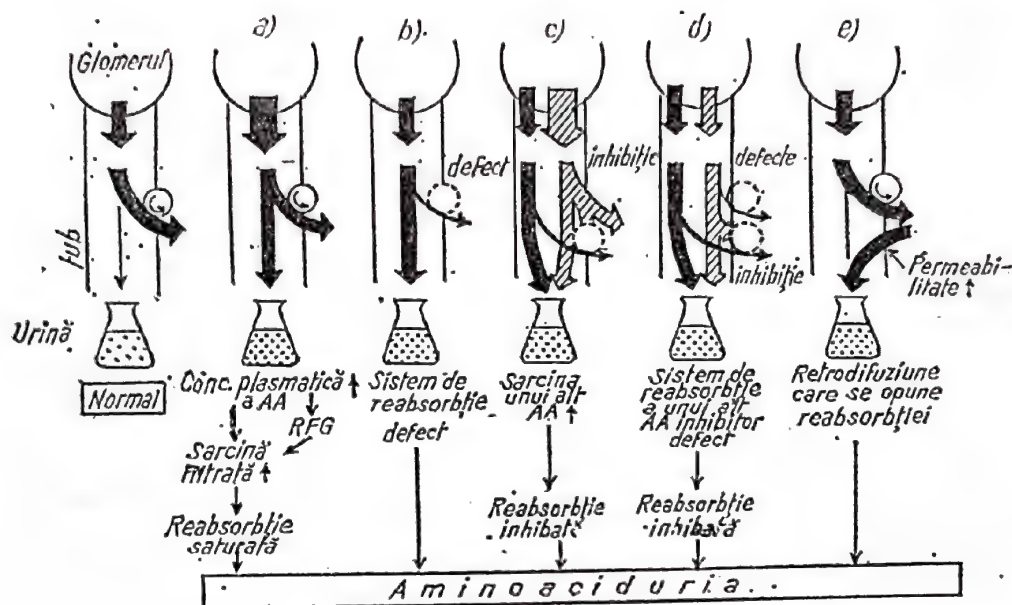


Fig. 34 — Fiziopatologia aminoaciduriilor. Tipul a) reprezintă așa numita aminoacidurie prin prea plin (sau prerenală), tipul c) este de asemenea de origine prerenală, deși concentrația plasmatică a aminoacizilor excretați în exces poate fi normală, tipul b) este aminoaciduria clasică, dar și în acest caz pot interveni aminoacizi adiționali ale căror sisteme de transport nu sînt defecte (tipul d). În tipul e) defectul nu este al sistemului de transport ci este crescută permeabilitatea pasivă a peretelui tubular pentru aminoacizi (după Silbernagel, 1979).

alte dezechilibre metabolice (hidroelectrolitice, vitaminice etc.). Diverse osteopatii cronice, caracterizate prin remanieri osoase întinse (boala Paget, boala Marfan, displazia osoasă, hiperparatiroidismul, hipertiroidismul, acromegalia etc.), determină eliminări urinare crescute de hidroxiprolină, principalul aminoacid al colagenului. Hepatopatiile grave și extinse, indiferent de etiologia lor, precum și derivarea parțială a sîngelui portal prin colaterale care ocolesc ficatul (ciroza hepatică), provoacă de asemenea hiperaminoacidemii intense cu hiperaminoacidurii globale, ca urmare atît a scăderii metabolizării hepatice a aminoacizilor (sinteză pro-

excreția aminoacizilor cu sulf (cistina, metionina, taurina), dar și a acidului β -aminoizobutiric și a etanolaminei, iar în cazuri grave unii aminoacizi (leucina și tirozina) pot chiar să precipite în urină datorită solubilității lor reduse.

b) Aminoaciduriile prin anomalii specifice ale metabolismului intermediar sînt consecința deficitului unor sisteme enzimatice care catalizează o anumită etapă metabolică și au drept consecință blocarea procesului la un anumit nivel și acumularea în sînge și eliminarea în urină în cantități crescute a produșilor metabolici de deasupra etapei blocate și a unor produși intermediari normali și/sau pa-

tologici rezultați prin devierea metabolismului pe căi secundare sau chiar pe căi nou create. Tulburările clinice și biochimice determinate de blocajele sistemelor enzimatică care intervin în metabolismul aminoacizilor sînt consecința fie a efectelor nocive exercitate de produșii de metabolism acumulați în organism, fie a lipsei unor produși metabolici importanți care se sintetizează în etape situate sub sediul blocajului. Deficitul enzimatic este de cele mai multe ori înăscut, fiind consecința unor alterări genice — „erori înăscute de metabolism“ (Garrod) — și mai rar dobîndit, ca urmare a acțiunii unor factori toxici, a unor avitaminoze etc. Uneori deficitul enzimatic afectează metabolismul unui singur aminoacid, iar alteori a unui grup de aminoacizi, care au o etapă metabolică comună. Alterarea metabolismului unui aminoacid poate influența uneori metabolismul altor aminoacizi, prin inhibarea unor sisteme enzimatică care catalizează anumite etape metabolice ale acestora de către produșii de metabolism intermediar ce se acumulează în organism ca urmare a blocajului enzimatic.

Dintre numeroasele tulburări ale metabolismului intermediar al aminoacizilor, care determină hiperaminoacidemii și eliminări urinare excesive de aminoacizi, vor fi menționate în continuare doar cîteva, mai importante prin frecvența și/sau consecințele lor patologice.

— *Tulburările metabolismului fenilalaninei și tirozinei* pot provoca variate afecțiuni în funcție de sediul blocajului enzimatic:

1. Fenilcetonuria, o afecțiune ereditară transmisă autosomal recesiv, cu frecvență de 1/20 000 nașteri, este consecința incapacității metabolizării fenilalaninei în tirozină, din cauza absenței fracțiunii labile a fenilalanin-hidroxilazei hepatice. Copiii cu acest

defect enzimatic se nasc normali, dar după cîteva săptămîni de alimentație lactată încep să prezintă o serie de manifestări clinice și anume: vărsături severe, iritabilitate, crize convulsive, leziuni cutanate, iar după 4—6 luni devine evident deficitul mintal, care se agravează apoi progresiv, majoritatea sucombînd ca urmare a unor infecții intercurrente.

Blocada enzimatică, urmată de scăderea sub 10% a cantității de fenilalanină care se transformă în tirozină, determină creșterea concentrației sanguine a fenilalaninei și a metabolizilor direcți rezultați prin dezaminare (acizii fenilpiruvic, fenilactic, fenilacetic și fenilacetilglutamină), care se excretă în cantități crescute în urină, conferindu-i un miros caracteristic de șoarece (acid fenilacetic). Fenilalanina în exces și metabolizii săi inhibă feniloxidaza și DOPA-decarboxilaza, producînd tulburări în sinteza melaninei și a catecolaminelor, care explică defectele de pigmentare ale pielii și fanerelor și, respectiv, hipertensiunea.

Fenilalanina în exces este excretată și în intestin diminuînd reabsorbția triptofanului, care sub influența florei bacteriene va fi transformat în acizi indolici ce se resorb și se elimină prin urină; de asemenea excesul de fenilalanină și metabolizii săi inhibă decarboxilaza 5-hidroxitriptofanului și consecutiv generarea 5-hidroxitriptaminei (serotonina), substanță necesară pentru dezvoltarea creierului și a cărei scădere a fost incriminată în patogenia tulburărilor dezvoltării mintale.

2. Tirozinoza, o afecțiune extrem de rară, este caracterizată clinic în special prin tulburări nervoase (crize convulsive, tetraplegie spastică), tulburări digestive, manifestări hemoragice, hepato- și splenomegalie, rahitism vitamino-D-rezistent, tulburări de creștere, iar biochimic prin eliminări urinare crescute de tirozină,



acid β -hidroxifenilpiruvic și acid β -hidroxifenilactic. Blocajul metabolic s-a crezut că se află la nivelul etapei de conversie a acidului β -hidroxifenilpiruvic în acid homogentizic, dar actualmente se știe că boala este produsă de deficitul aminotransferazei. Evoluția este foarte gravă, moartea copilului survine obișnuit înainte de 1 an.

3. Tirozinemia tranzitorie, o anomalie care se poate observa la nou-născuți, în special la prematuri, mai ales după administrarea unor diete bogate în proteine și carentate în acid ascorbic, este caracterizată prin eliminări urinare crescute ale tirozinei și metaboliților săi (acizii β -hidroxifenilpiruvic, β -hidroxifenilactic și β -hidroxifenilacetic) și se datorează inhibării tranzitorii a activității oxidazei acidului β -hidroxifenilpiruvic. Tulburarea se remite în câteva săptămâni, mai ales prin reducerea aportului proteic și administrarea de vitamină C.

4. Tirozinemia ereditară seamănă biochimic cu cea a nou-născuților, dar eliminările urinare de acid β -hidroxifenilactic sînt mult mai mari și administrarea de acid ascorbic nu corectează defectul metabolic, deoarece este vorba de deficiența genetică a oxidazei acidului β -hidroxifenilpiruvic. Unii din copiii purtători ai acestui defect mor prin insuficiență hepatică după aproximativ 6 luni de viață, alții fac ciroză nodulară, sindrom Fanconi, tendință la hipoglicemie, rahitism hipofosfatic.

5. Alcaptonuria, o eredopatie extrem de rară (1/1 000 000 nașteri), transmisă autosomal recesiv și manifestă numai la homozigoți, se caracterizează prin faptul că urina de culoare normală la emisie devine brună și apoi neagră prin expunere la aer și mai ales prin alcalinizare. Modificarea culorii urinii se datorează acidului homogentizic, care, fiind intens reductor, se oxidează dînd compuși de culoare neagră. Acidul homogentizic

apare în cantități crescute în singe și urină, deoarece nu poate fi metabolizat mai departe în maleilacetoacetat din cauza absenței homogentizicoxidazei din ficat și rinichi.

Tulburări asemănătoare celor din alcaptonurie s-au observat și la prematurii alimentați cu lapte de vacă și au putut fi provocate experimental administrînd la cobai cantități crescute de fenilalanină sau tirozină în condiții de carență ascorbică. Aceste constatări dovedesc că sistemul oxidazic care degradează acidul homogentizic necesită acid ascorbic, administrarea vitaminei corectînd defectul în cazurile menționate, dar nu și la alcaptonurici.

— *Tulburările metabolismului aminoacizilor cu catenă laterală* (leucina, izoleucina și valina) sînt de asemenea multiple, cea mai gravă fiind leucinoza (boala urinelor cu miros de sirop de arțar), o afecțiune rară, transmisă autosomal recesiv și caracterizată în special printr-o simptomatologie nervoasă complexă, care debutează la câteva zile după naștere și apoi se agravează progresiv, ajungînd după aproximativ o lună de la naștere la tabloul clinic al rigidității decerebrate, cetoacidoză și eliminarea de urini cu miros special asemănător celui al zahărului ars, sau al siropului de arțar (*maple syrup syndrome*). Blocajul enzimatic, situat la nivelul etapei de decarboxilare oxidativă a aminoacizilor cu catenă laterală, are ca urmare creșterea concentrației plasmatice și eliminarea lor în urină împreună cu cetoacizii corespunzători, care dau mirosul caracteristic urinii. Prezența în urină a acizilor indolici dovedește existența unor tulburări concomitente ale metabolismului triptofanului. Evoluția leucinozei este extrem de gravă, moartea survenind la câteva luni după naștere.

— *Homocistinuria*, o afecțiune ereditară familială, transmisă autosomal

recesiv, este caracterizată clinic prin tulburări ale dezvoltării somatice (membre disproporționate de lungi, arahnodactilie, cifoscolioză), episoade tromboembolice, osteoporoză și afecțiuni grave ale dezvoltării psihice. Blocajul enzimatic, datorat deficienței cistationinsintetazei din ficat și creier, este urmat de acumularea în sânge și eliminarea în urină a unor cantități crescute de metionină și homocisteină, iar diminuarea sintezei de cistationină este considerată răspunzătoare de tulburările dezvoltării mintale.

— *Malabsorbția metioninei*, asociată cu tulburări ale absorbției unor aminoacizi cu catenă laterală și aromatici, se manifestă clinic prin episoade diareice, polipnee, convulsii, întârziere mintală și eliminarea de urină cu un miros specific de hambar de ovăz (*oasthouse disease*), datorită prezenței acizilor α -hidroxibutiric, α -ceto-butiric și α -aminobutiric, rezultați prin metabolizarea, sub influența florei intestinale, a metioninei nerealesorbite.

— *Histidinemia* este o ereditate rară, transmisă autosomal recesiv, caracterizată clinic prin manifestări neurologice, în special tulburări în vorbire și ușoară întârziere mintală, iar biochimic prin creșterea concentrației sanguine a histidinei din cauza nemetabolizării ei în acid urocanic, datorită absenței histidazei. În urină se elimină în cantități crescute histidină și acizii imidazolpiruvic, imidazolacetic și imidazolacetic, dar lipsesc metaboliții normali ai histidinei (acizii urocanic, imidazolpropionic și formimin-glutamic).

— *Citrulinemia*, o ereditate transmisă autosomal recesiv, este caracterizată clinic prin vărsături persistente, somnolență, întârziere în dezvoltarea mintală, alcaloză hipokaliemică, iar biochimic prin creșterea concentrației sanguine și a eliminărilor urinare de

citrulină și hiperamoniemie postprandială. Cauza este deficitul activității argininsuccinat-sintetazei, care catalizează transformarea citrulinei în acid succinic, în cadrul ciclului ureogenetic. Cu toate acestea concentrația plasmatică a ureei este normală.

— *Aciduria argininsuccinică* este o enzimopatie rară, transmisă autosomal recesiv, caracterizată prin diverse manifestări nervoase și tulburări de dezvoltare mintală, iar biochimic prin creșterea concentrației sanguine și în LCR a acidului argininsuccinic, care se elimină și în urină în cantități de câteva grame pe zi. Cauza bolii este scăderea masivă a activității argininsuccinazei tisulare. Ureogeneza se desfășoară normal în această enzimopatie și de aceea se admite fie posibilitatea sintezei ureei printr-un alt ciclu, fie producerea acestei enzimopatii printr-un defect metabolic care nu afectează ciclul ureogenetic.

S-au descris încă numeroase alte „erori înăscute de metabolism” al aminoacizilor, a căror prezentare ar depăși cadrul expunerii și de aceea recomandăm consultarea unor valoroase lucrări recente (26).

Aminoaciduriile prerenale obișnuit nu exercită influențe nocive asupra celorlalte funcții renale. Excepție face excesul tirozinei și al metaboliților săi, care, lezând celulele tubului proximal, agravează deficitul tubular, determinând aminoacidurie renală generalizată, glucozurie și fosfaturie; de asemenea eliminările urinare excesive de triptofan, leucină, arginină, fenilalanină și glicină inhibă reabsorbția tubulară de fosfați prin efect toxic, provocând rahitism hipofosfatic.

B. Aminoaciduriile renale

Aminoaciduriile renale se datorează unor defecte ale mecanismelor de transport tubular al aminoacizilor și

se caracterizează prin scăderea reabsorbției tubulare (creșterea *clearance*-ului) a unuia sau a mai multor aminoacizi, în condițiile concentrației lor plasmatică normale sau chiar diminuate. Deficitul de reabsorbție este uneori doar renal, alteori afectează concomitent atât mecanismele intestinale cât și pe cele renale (cistinuria, boala Hartnup). Etiologia aminoaciduriilor renale este multiplă. Uneori ele sînt consecința unor nefrotoxine (săruri de Pb, Ur, Hg, Cu, Au, Ag, Co, Bi, lizol, salicilat, nitrobenzen, produși de degradare a tetraciclinelor etc.), sau a unor afecțiuni sistemice care lezează și tubii renali (scorbut infantil, rahitism, hipokaliemii severe, neoplasme, plasmocitom, disglobulinemii etc.). Alteori aminoaciduriile renale sînt consecința unui defect genetic al sintezei uneia sau a mai multor enzime care participă la transportul tubular al aminoacizilor, avînd ca rezultat alterarea reabsorbției unui singur aminoacid (glicinemie ereditară), a unui grup de aminoacizi care au mecanisme de transport comune (iminoglicinuria familială, cistinuria, boala Hartnup) sau chiar a tuturor aminoacizilor și a altor constituenți urinari (sindromul Lowe, sindromul Fanconi, boala Wilson, galactozemia).

Anumite aminoacidurii sînt consecința lezării concomitente a celulelor tubulare renale și a hepatocitelor și ca urmare mecanismul lor de producere este dublu, rezultînd atât datorită aportului excesiv de aminoacizi la nivel tubular, consecutiv creșterii concentrației lor plasmatică, cât și ca urmare a capacității tubulare diminuate de a-i reabsorbi (boala Wilson, tirozinemia etc.).

În continuare vor fi prezentate cîteva exemple de aminoacidurii renale.

— *Glicinuria* este o eredopatie transmisă ca un caracter dominant, care se manifestă prin excreția urinară crescută de glicină cu glicemie normală. S-au descris mai multe for-

me și anume: glicinurie asociată cu rahitism hipofosfatic, glicinurie asociată cu glucosurie și glicinurie aparent unică, însoțită de litiază urinară recidivantă. Dar glicinuria mai este prezentă și în alte tubulopatii ereditare (iminoglicinuria familială, sindromul Fanconi) și însoțește hiperprolinemia, cei 2 aminoacizi fiind în competiție pentru un același sistem tubular de transport.

— *Cistinuria*, inclusă încă de către Garrod printre „erorile innăscute de metabolism“ este o afecțiune ereditară relativ frecventă (1/20 000), transmisă ca un caracter autosomal recesiv, caracterizată în formele severe printr-un defect intestinal și renal al mecanismelor de transport al cistinei și al aminoacizilor dibazici (lizină, arginină, ornitină), iar în formele mai ușoare prin creșterea eliminărilor urinare de cistină și lizină (cistolizinurie). În urina unora din bolnavi, în afara celor 4 aminoacizi menționați, s-au mai găsit și cantități crescute de disulfat de homocistincisteină, glicină și cistationină.

Cercetările genetice au permis izolarea a două tipuri distincte de cistinurie și anume: un tip transmis autosomal recesiv (tipul Rosenberg I), caracterizat la homozigoți prin eliminări urinare crescute ale celor 4 aminoacizi și litiază cistică, iar la heterozigoți prin absența oricărei anomalii și un tip mai rar, transmis recesiv, determinînd la homozigoți aceeași aminoacidurie severă, iar la heterozigoți doar creșterea eliminărilor urinare de cistină și lizină fără modificarea excreției de arginină și ornitină. Acest din urmă tip, pe baza defectelor diferite ale absorbției jejunale, a fost împărțit în două subtipuri (Rosenberg II și III).

Constatarea că administrarea orală de lizină și ornitină nu este urmată de creșterea concentrației sanguine și a excreției urinare a acestor aminoacizi,

ci de eliminarea prin scaun și de decarboxilarea lor sub influența florei intestinale în aminele corespunzătoare (cadaverină, putresceină), care se absorb și se elimină prin urină, demonstrează existența unui defect intestinal de reabsorbție a acestor aminoacizi. Aceeași concluzie reiese și din faptul că administrarea orală de arginină determină la acești pacienți creșterea eliminărilor aminoacidului prin scaun și metabolizarea lui sub influența bacteriană în citrulină, ornitină și putresceină. Defectul tubular de reabsorbție este dovedit de concentrația plasmatică normală sau chiar ușor diminuată a aminoacizilor care se excretă în cantități crescute în urină. *Clearance*-ul cistinei (normal 4 ml/min) are la cistinurici valori mult crescute, în cazuri grave egalându-l pe cel al inulinei. Administrarea rapidă intravenos la normali de l-lizină determină creșterea *clearance*-ului atât al lizinei cât și al argininei și ornitinei, în timp ce la cistinurici excesul de lizină nu influențează excreția urinară a celorlalți aminoacizi dibazici. Aceste constatări au stat la baza ipotezei că cei 4 aminoacizi au un mecanism tubular de reabsorbție comun, care, dacă este defect genetic sau blocat prin concentrația crescută a unuia din acești aminoacizi, va tulbura reabsorbția tubulară a întregului grup. Deși s-a dovedit pe rinichiul normal existența unei competiții tubulare pentru membrii acestui grup de aminoacizi, pare puțin probabilă existența unui sistem unic de transport pentru întreg grupul. De altfel *in vitro* cupele de rinichi de la cistinurici concentrează cistina la fel ca și cele de rinichi normali și mai recent au fost descrise cazuri în care există un defect izolat de reabsorbție a cistinei sau lizinei, fără nici o modificare a celorlalți aminoacizi dibazici.

Importanța patologică a cistinuriei constă în faptul că cistina, fiind

puțin solubilă în soluții apoase, precipită la concentrații de 300—400 mg/l și la pH urinar de 5—7, iar homozigoții cistinurici elimină frecvent până la 1 000 mg/zi. De aceea formarea de calculi cistinici galben-verzui, translucizi și mătăsoși este frecventă la acești pacienți, dar lipsește la heterozigoți, la care eliminările cistinice zilnice nu depășesc obișnuit 300 mg.

— *Iminoglicinuria familială* este o boală ereditară, transmisă probabil ca un caracter recesiv, caracterizată prin excreții urinare crescute de prolină, hidroxiprolină și glicină, acești aminoacizi având un sistem comun de transport tubular. La unii homozigoți s-a decelat și o tulburare a absorbției intestinale a prolinei, dar la cei mai mulți pacienți această tulburare era absentă. S-au studiat și heterozigoți la care există doar hiperglicinurie, iar excreția „iminoacizilor“ era normală. La unii pacienți cu iminoglicinurie existau variate manifestări neuropsihice (convulsii, întârzieri în dezvoltarea mintală, atrofie optică etc.), ciroză hepatică, manifestări care lipsesc însă la alți bolnavi și de aceea afecțiunea este considerată benignă, deosebindu-se astfel de iminoglicinuria prin „prea plin“, care provoacă o nefropatie severă. Uneori iminoglicinuria apare ca manifestare a sindromului Fanconi.

— *Boala Hartnup*, denumită după numele familiei în care a fost descoperită, este o afecțiune familială foarte rară, transmisă autosomal recesiv, având manifestări clinice asemănătoare celor ale pelagrei și anume: dermatită fotosensibilă, ataxie cerebeloasă intermitentă, cu gravitate maximă în perioadele când și manifestările cutanate sînt mai intense, tulburări psihice, de la instabilitate emoțională ușoară pînă la halucinații și delir acut, care nu produc însă o deteriorare mintală progresivă. Constant există hiperaminoacidurie renală, caracte-

rizată prin eliminări mult crescute ale tuturor aminoacizilor neutri (monoaminomonocarboxilici) cu excepția metioninei, dar și prin eliminări anormale de lizină, aminoacid bazic (diaminomonocarboxilic), care se dovedește a avea două sisteme de transport renal. Defectul reabsorbției acestor aminoacizi este nu numai renal dar și intestinal.

Cauza principală a bolii Hartnup este defectul intestinal și renal al mecanismelor de transport al triptofanului. Administrarea orală de triptofan este urmată de o reabsorbție întârziată și incompletă și de eliminarea unei cote crescute prin scaun. Triptofanul neabsorbit suferă acțiunea florei intestinale rezultând indol, acid indolilacetic și produșii săi de conjugare (indolilacriloilglicina), compuși care se resorb și se elimină în cantități crescute în urină. Triptofanul se elimină în urină în cantități superioare celor normale, dar mai mici comparativ cu eliminările aminoacizilor neutri, în schimb, se elimină mari cantități de indican — produsul sulfoconjugat al indolului. Concentrația plasmatică și urinară a serotoninei și a metabolitului său acidul 5-hidroxiindolacetic este ușor diminuată, iar metabolizarea triptofanului spre chinurenină și nicotinamidă este mai redusă decât la normali. Aceste constatări au dus la concluzia că manifestările principale ale bolii Hartnup sînt consecința carenței de nicotinamidă, dovadă fiind ameliorarea lor după administrarea de vitamina PP, dar și a produșilor indolici, care exercită efecte toxice asupra sistemului nervos central. Nu s-a găsit încă o explicație faptului că, deși tulburările transportului și metabolismului triptofanului sînt permanente, manifestările sînt intermitente.

— *Sindromul Lowe (distrofia oculo-cerebro-renală)* este o afecțiune familială rară, transmisă printr-o genă

dominantă legată de sex (majoritatea cazurilor fiind descrise la băieți), avînd o evoluție letală în timpul copilăriei, deși s-au observat și bolnavi care au depășit adolescența. Manifestările clinice ale sindromului constau în: alterări oculare (cataractă bilaterală, nistagmus, uneori glaucom), întârzieri în dezvoltarea fizică și psihică, hipotonie musculară, hipo- sau areflexie, hiperactivitate asociată cu mișcări bizare, tulburări tubulare similare celor din sindromul Lignac-Fanconi și anume: hiperaminoacidurie globală, însoțită frecvent de scăderea capacității de creștere a eliminărilor de amoniac și a acidității titrabile (cu acidoză sistemică), glucozurie, fosfaturie, rahitism vitamino-D-rezistent, excreția de acizi organici, absența tulburărilor absorbției intestinale a aminoacizilor.

Expresia defectului genetic în diverse organe nu este cunoscută, după cum nu se cunoaște încă nici legătura dintre anomalii oculare, cerebrale și renale. Studiile de microscopie optică și electronică au arătat că la copiii foarte mici modificările patologice sînt minime și constau mai ales în alterări structurale ale mitocondriilor celulelor tubilor proximali și modificări discrete glomerulare. Leziunile se agravează cu timpul, pînă se ajunge la atrofie tubulară, fibroză interstițială și alterări glomerulare secundare, asemănătoare la prima vedere cu cele din cistinoză, ceea ce sugerează intervenția unui mecanism toxic, însă neprecizat.

— *Sindromul Fanconi* este o tubulopatie complexă mult controversată, atît din cauza etiologiei multiple, cît și a variatelor sale manifestări clinice. Astfel sindromul Fanconi poate fi congenital, consecință a unui defect structural al tubului contort proximal, sau secundar unor tulburări metabolice ereditare (intoleranța ereditară la fructoză, glicogenoza tip I,

galactozemia, iminoglicinuria, sindromul Lowe, boala Wilson, tirozinemia, anomalii înăscute ale metabolismului aminoacizilor sulfurați etc.), sau poate fi dobândit ca urmare a intoxicațiilor cu diverși agenți toxici (săruri de Pb, Ur, Cd, Bi, lizol, vitamină D, produși de degradare ai tetraciclinelor — anhidro- și epianhidrotetraciclina — etc.), a unor boli extrarenale care efectuează și rinichiul (disglobulinemii, plasmocitom, neoplasme, amiloidoza, sindrom nefrotic etc.) și după transplant renal.

Manifestările sindromului Fanconi, variabile ca intensitate și complexitate, sînt caracterizate în forma clasică prin hiperaminoacidurie globală, uneori excesiv de mare (cu predominanța prolinei și cistinei), însoțită de glucozurie, hiperfosfaturie (cu hipofosfatemie și rahitism vitamino-D-rezistent), excreție crescută de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , poliurie, izostenurie, urini alcaline prin eliminări crescute de HCO_3^- , cu acidoză metabolică. Concentrația sanguină a diversilor constituenți care se elimină în cantități crescute în urină este normală, dovedind prezența unor multiple defecte tubulare. Sindromul nu este întotdeauna complet, uneori lipsind una sau mai multe din tulburările menționate.

Din punct de vedere clinic, evolutiv și etiopatogenic se pot diferenția două tipuri principale de sindrom Fanconi și anume:

a) Sindromul Lignac-Fanconi (tipul infantil), care se instalează după 6—8 luni de viață și este caracterizat prin malnutriție severă, febră, deshidratare prin poliurie, uneori hepatomegalie, nanism, rahitism vitamino-D-rezistent, acidoză hipercloremică și depuneri de cistină în macrofagele sistemului reticulohistiocitar din diverse organe (ficat, splină, măduvă osoasă, ganglioni limfatici, cornee, intestin, rinichi). Examenetele electronomicroscopice au evidențiat prezența unui

material cristalin conținând sulf în celulele interstițiale renale și în celulele epiteliului visceral glomerular. Atrofia și scurtarea severă a celulelor tubului proximal imediat adiacente glomerulului, care dau aspectul caracteristic în „gît de lebădă”, modificare descrisă în sindromul Fanconi și considerată ca o caracteristică a acestuia, a fost ulterior observată și în condiții necorelate cu aminoaciduria renală sau cu cistinoza. Această deformare nu a fost găsită la un copil de 6 luni cu sindrom Fanconi, ceea ce sugerează că la naștere tubul proximal este normal și deformarea apare mai târziu, ca urmare a acumulării cistinei sau a altei substanțe toxice care împiedică creșterea celulelor tubulare proximale și apoi produce degenerarea într-o masă de țesut cicatriceal ce cuprinde atît tubii contorți proximali cît și distali și determină insuficiență renală, cauza frecventă a morții acestor copii. Alteori moartea este consecința unor dezechilibre electrolitice sau a infecțiilor.

b) Sindromul de Toni-Debré-Fanconi, denumit obișnuit tipul adultului, deși a fost întîlnit la toate grupele de vîrstă, apare fără nici o cauză aparentă, după vîrsta de 20—30 de ani și se manifestă prin: dureri osoase, osteomalacie, fracturi spontane, aminoacidurie, glucozurie, uneori moartea apărînd ca urmare a unei crize de hipokaliemie sau a uremiei. Defectul transportului aminoacizilor este prezent numai la nivel tubular și nu afectează absorbția lor intestinală. Sindromul este moștenit doar în aproximativ 1/5 din cazuri, ca un caracter recesiv sau dominant, nelegat de sex. Lipsa depunerilor de cistină dovedește patogenia diferită a sindromului adultului de cel al copilului, dar nu se cunoaște încă în ce constă diferența. Deteriorarea funcțiilor renale în sindromul de Toni-Debré-Fanconi este secundară acido-

zei tubulare și a consecințelor acesteia (nefrocalcinoză, calculoză renală, pielonefrită cronică).

— *Boala Wilson (degenerescența hepatolenticulară)* este o afecțiune genetică, transmisă autosomal recesiv, care constă în lezarea concomitentă a unor formațiuni nervoase aparținând sistemului extrapiramidal și a ficatului. Boala se manifestă obișnuit între 10 și 15 ani și are două tipuri clinice principale, în funcție de afectarea predominantă cerebrală sau hepatică. În forma neurologică, ale cărei manifestări sînt cu atît mai grave cu cît sindromul debutează mai precoce, lezarea nucleilor sistemului extrapiramidal determină un sindrom extrapiramidal, cu rîs sau plîns spasmodic, disfație, disartrie. Ciroza hepatică este întotdeauna prezentă, dar nu se manifestă clinic și poate fi diagnosticată doar prin examenul biopunctatelor hepatice. Mai rar la adulți și mai frecvent la copii boala Wilson este caracterizată clinic prin predominanța manifestărilor cirozei hepatice, în timp ce simptomatologia neurologică este ștearsă sau chiar absentă. Bolnavii prezintă de asemenea o hiperaminoacidurie globală pînă la 1g/24 ore (în special treonină, cistină, serină, glicină, asparagină, valină, tirozină și lizină), glucozurie, fosfaturie, uricurie, dovadă a unor alterări complexe ale mecanismelor tubulare de transport.

Cercetările întreprinse pentru elucidarea patogeniei bolii Wilson au decelat existența unor tulburări în metabolismul cuprului și al proteinelor. Ceruloplasmina, enzimă care migrează cu α_2 -globulinele și transportă 80—90% din cuprul circulant, se găsește în concentrație scăzută în plasmă la cei mai mulți pacienți cu boală Wilson. Scăderea proteinei-căraș face ca o cotă mai mare de cupru să fie transportată în sînge de albumine și să se fixeze cu ușurință în țesuturi, în special în creier, ficat, cornee, ri-

nichi etc., determinînd alterarea unor sisteme enzimatice celulare urmată de constituirea de leziuni structurale, care explică patogenia manifestărilor bolii. Observarea unor degenerescențe hepatolenticulare cu valori normale ale ceruloplasminei, a fost explicată fie printr-o alterare calitativă a enzimei care o face afuncțională, fie prin sinteza în țesuturile afectate cu predilecție a unor proteine cu afinitate crescută pentru cupru.

Aminoaciduria globală este de origine renală, deoarece concentrația plasmatică a aminoacizilor eliminați în exces este normală, și se datorează leziunilor tubulare produse de cupru, care se elimină în cantități crescute prin urină.

— *Galactozemia* este o afecțiune ereditară rară (frecvența 1/70 000), transmisă autosomal recesiv, caracterizată printr-un defect în metabolizarea galactozei. Copiii purtători ai acestui defect se nasc normali și manifestările clinice apar după aproximativ două săptămîni de alimentație lactată și constau în: anorexie, vărsături, diaree, hepatomegalie care evoluează rapid spre ciroză, icter, cataractă bilaterală la 3—4 luni, oprirea creșterii, tulburări în dezvoltarea psihică. Galactoza, crescută în sînge, este prezentă și în urină, coexistînd cu o hiperaminoacidurie globală, mai ales datorită excreției crescute de glicocol, serină, treonină, alanină, în timp ce glutamina, lizina, valina, histidina și tirozina se excretă în cantități mai reduse. Boala este extrem de gravă și netratată provoacă uneori moartea în primele săptămîni de viață, prin agravarea manifestărilor menționate sau prin infecții intercurrente. Dacă supraviețuiesc și diagnosticul și tratamentul adecvat s-au făcut după 6—12 luni, acești copii prezintă cataractă, întârziere în dezvoltarea mintală și grade diferite de disfuncție hepatică.

Galactozemia este rezultatul absenței enzimei hepatice care transfor-

mă esterul galactoză-1-fosfat în UDP-galactoză (galactoză-1-fosfaturidiltransferaza), în lipsa căreia se acumulează esterul galactoză-1-fosfat, care fiind toxic determină leziuni tisulare ireversibile. Aminoaciduria și proteiuria generalizate sînt deci consecința leziunilor tubulare determinate de galactoză și esterul galactoză-1-fosfat.

Reabsorbția ureei

Produs final al metabolismului proteic la om, ureea este cel mai abundent constituent urinar. *Clearance*-ul ureic la omul normal este de aproximativ 75 ml/min la un flux urinar de peste 2 ml/min, din comparația valorilor *clearance*-urilor ureei și inulinei reieșind că în condiții fiziologice aproximativ 40% din ureea filtrată este reabsorbită în tubi. S-a constatat că la un flux urinar sub 2 ml/min *clearance*-ul ureei cade brusc odată cu scăderea diurezei, iar la fluxuri de peste 2 ml/min *clearance*-ul ureei crește lent odată cu creșterea diurezei, de aceea fluxul urinar de 2 ml/min a fost denumit limita augmentării ureei.

Ureea este reabsorbită activ din ultrafiltrat la unele specii animale (rumegătoare), dar la om nu a fost demonstrată această posibilitate, în schimb există numeroase dovezi că reabsorbția ureei se face pasiv. În primul rînd s-a demonstrat independența *clearance*-ului ureei față de concentrația plasmatică a substanței în cadrul unor variații mari ale concentrației, ceea ce sugerează o reabsorbție pasivă. În condițiile în care se realizează scăderi sau creșteri de cîteva mg ale concentrației ureei, rata excreției urinare a ureei variază direct proporțional cu concentrația ei plasmatică, dar *clearance*-ul nu se modifică. S-a demonstrat că la concentrații crescute plasmatic de uree se reabsoarbe de 100 de ori mai multă

uree decît la concentrații scăzute, arătînd că nu există o limită a reabsorbției, procesul depinzînd de difuziunea pasivă și nu de un mecanism de transport activ. De asemenea variațiile *clearance*-ului ureic cu fluxul urinar, mai ales la fluxuri sub 2 ml/min, sugerează difuziunea pasivă, cu cît fluxul urinar este mai mic și raportul ureic urină/plasmă mai mare, cu atît va fi mai mare tendința ureei de a difuza din lumen în lichidele peritubulare.

Membranele celulare sînt foarte permeabile pentru uree și de aceea pe măsură ce se reabsoarbe apă în tubi și concentrația ureei crește ea va difuza din lumen în celulele tubulare.

Concentrația urinară a ureei poate să crească considerabil datorită a doi factori: permeabilitatea foarte scăzută pentru uree a unor segmente ale tubului renal și existența unui mecanism care menține o concentrație crescută de uree în lichidul interstițial al zonei medulare, în jurul tubilor colectori care conțin lichidul cu cea mai mare concentrație de uree.

Cercetări efectuate în diverse condiții de hidratare a organismului au arătat că în încărcări hidrice care măresc fluxul urinar pînă la nivelul diurezei apoase, *clearance*-ul ureei reprezintă 60—70% din cel al inulinei, respectiv aproximativ 30—40% din ureea filtrată se reabsoarbe, iar dacă se supraadaugă o diureză osmotică fluxul urinar crește suplimentar, concomitent cu fracția excretată din ureea filtrată. Invers în condiții de antidiureză, concomitent cu scăderea fluxului urinar, scade și excreția ureei la 15—20% din cantitatea filtrată. Deoarece în condițiile trecerii de la un flux urinar redus cu urină concentrată la un flux crescut cu urină diluată nu se modifică prea mult reabsorbția apei în tubul proximal, ci doar în cel distal, este normal ca în condiții de întrerupere a diurezei apoase reabsorbția suplimentară a ureei să aibă loc în segmentul distal al

nefronului. De altfel în absența ADH acest segment are o permeabilitate scăzută pentru apă și, este de presupus, că și pentru uree. De aceea se admite că 30—40% din ureea filtrată se reabsoarbe în tubul proximal, concomitent cu reabsorbția apei, iar reabsorbția în segmentul distal este considerată neglijabilă în timpul diurezei apoase. În diureza osmotică, pe măsură ce scade fracțiunea filtratului care se reabsoarbe în tubii proximali, ureea se concentrează mai mult și ca urmare se reabsoarbe mai puțin de 30—40%. În antidiureză, crescând mult reabsorbția apei în segmentele distale ale nefronului, este stimulată și permeabilitatea canalelor colectoare pentru uree, crescând difuziunea ureei din lichidul tubular și explicând scăderea rapidă a *clearance*-ului ureei când fluxul urinar ajunge la niveluri foarte scăzute.

Cantitatea de uree eliminată prin urină depinde atât de încărcătura tubulară cât și de rata filtrării glomerulare, dependența de acești factori explicând interrelațiile observate în insuficiența renală cronică, în care epurarea organismului de uree se obține doar prin menținerea unei rate crescute de filtrare.

Fiziopatologia reabsorbției ureei

Fiziopatologia reabsorbției ureei este prezentată în capitolele „Insuficiența renală cronică” și „Insuficiența renală acută”.

Reabsorbția și secreția acidului uric

La om și unele maimuțe superioare acidul uric este principalul produs final al metabolismului purinelor. Omul normal supus unui regim alimentar lipsit de purine elimină zilnic prin urină sub 590 mg acid uric, în timp ce la un regim normal excreția zilnică este de

900—1 000 mg. Studiile cu acid uric marcat au precizat că 2/3—3/4 din totalul acidului uric se elimină prin rinichi și restul prin intestin, unde este degradat sub acțiunea florei bacteriene. Concentrația plasmatică a acidului uric este de aproximativ 4 mg/100 ml la femeie și 5 mg/100 ml la bărbat și, deoarece pK acidului uric este de 5,75 la pH plasmatic de 7,40, aproximativ 98% se află sub formă de urat; în schimb, în urină la pH 5,0 forma predominantă este acidul uric, iar la pH 7,0, 95% din acidul uric se află ca urat.

Concepția clasică este că acidul uric filtrează liber glomerular, este reabsorbit aproape total în tubul proximal și cantitatea excretată în urină este secretată în nefronul distal (34). Cercetările mai recente au revizuit substanțial această „ipoteză a celor 3 componente”. În primul rând s-a dovedit că nu întreaga cantitate de acid uric plasmatic poate filtra glomerular, deoarece o anumită cotă (până la 30% din total după unii autori) este fixată de proteine și deci nu filtrează. Această cotă are valori variabile, fiind dependentă de o serie de factori (temperatură, pH , conținut ionic, concentrația acidului uric etc.). Reabsorbția fracțională a acidului uric, pe baza studiilor efectuate cu acid pirazinic și cu pirazinamidă (PZA)—substanțe care inhibă aproape total și selectiv secreția tubulară de acid uric, — a fost apreciată la peste 98% din sarcina filtrată, chiar la concentrații plasmatice de peste 15 mg/100 ml. Dar testul supresiei pirazinamidei presupune că secreția acidului uric ar avea loc într-un segment tubular distal față de cel unde se produce reabsorbția și că PZA ar inhiba total și selectiv numai secreția fără a influența reabsorbția acidului uric. Dar se pare că atât reabsorbția cât și secreția acidului uric se produc în tubul proximal, iar unele studii au demonstrat că PZA stimulează

reabsorbția acidului uric. De aceea, actualmente nu este posibil a se aprecia ponderea relativă a reabsorbției și a secreției în cantitatea totală de acid uric excretată în urină, nici în condiții normale și nici în diverse stări patologice.

Prin micropuncții la șobolan s-a arătat că reabsorbția acidului uric poate avea loc pe toată lungimea nefronului proximal, după unele studii recente existind două zone de reabsorbție separate de o zonă de secreție (21), după alții avind loc o reabsorbție și secreție concomitent de acid uric, fără separarea fizică a anumitor procese de-a lungul întregului nefron (37). Procesul de transport tubular al acidului uric și/sau uraților nu este încă precizat, de fapt nu se știe nici măcar dacă se reabsoarbe acid uric, urați sau ambele forme, dar se admite că intervine un mecanism activ mediat de un căraș și ar avea anumite caracteristici comune cu reabsorbția Na^+ . Prin perfuzia la om de cantități crescînde de urat de litiu s-a putut stabili că la concentrații plasmatice de 15–20 mg/100 ml mecanismul de reabsorbție a acidului uric se saturează, debitul tubular realizat de asemenea concentrații plasmatice fiind considerat Tm. Micropuncțiile efectuate la șobolani au demonstrat că secreția de acid uric are loc în nefronul proximal, iar alte cercetări au dus la concluzia că secreția acidului uric se produce de-a lungul întregului tub proximal, dar în porțiunile inițiale predomină reabsorbția și în cele mai distale secreția. Dovezi indirecte sugereză că secreția acidului uric este un proces activ mediat de o cale comună cu a citorva acizi organici (lactat, β -hidroxi-butarat, acetoacetat, salicilat etc.).

Numeroase droguri au proprietatea de a influența excreția urinară de acid uric, modificînd astfel uricemia. Obișnuit aceste droguri se clasifică, pe baza testului supresiei pirazinamidice, în droguri care alterează reab-

sorbția și droguri care alterează secreția, dar această clasificare este greu de susținut pe baza celor menționate anterior. Dintre substanțele uricozurerice cele mai cunoscute sînt: derivații acidului benzoic (probenecid etc.), pirazolidindionele (sulfinpirazona, fenilbutazona etc.), benzofuranii (benzodaron, benzobromaron etc.). Se presupune că aceste droguri ar bloca reabsorbția uratului, fiind secretate prin cărași ai „anionilor organici”. Alte droguri, printre care salicilatul, au efecte diferite în funcție de doză și anume la doze mici provoacă hiperuricemie prin scăderea secreției de acid uric, ca urmare a competiției dintre urat și salicilat pentru sistemul de transport al acizilor organici, iar în doze mari este uricozuric datorită blocării reabsorbției acidului uric. O atenție deosebită s-a acordat diureticelor care produc hiperuricemie la un mare număr de pacienți prin scăderea excreției renale a acidului uric. Probabil că diureticele nu au o acțiune directă asupra excreției acidului uric, ci acționează prin contracția volumului lichidelor extracelulare și a volemiei, dar unele diuretice (tiazidele și furosemidul) acționează și prin hiperlactacidemia pe care o produc și care scade de asemenea excreția de acid uric (91).

Fiziopatologia reabsorbției și secreției acidului uric

În diverse stări patologice mecanismele normale de excreție a acidului uric sînt alterate și ca urmare se produc modificări ale concentrației plasmatice a uraților, caracterizate prin hiper- sau hipouricemie. O atenție mai mare s-a acordat hiperuricemiilor, deoarece solubilitatea acidului uric în diversele lichide ale organismului este redusă și, ca urmare, creșterile uricemiei pot duce la precipitarea uraților, cu consecințe severe (tofi sau artrite gutoase, calculi renali, nefropatie uratică etc.).

Hiperuricemiile

Hiperuricemia la om poate fi consecința fie a creșterii ratei de sinteză, fie a scăderii excreției renale a acidului uric, fie a ambelor mecanisme. Studiile efectuate la pacienți cu gută primară au arătat că pe un regim lipsit de purine 20–30% excretau zilnic cantități de acid uric superioare limitei maxime a normalului (590 mg/24 ore), iar pe un regim normal eliminau peste 1 000 mg/24 ore. Acești pacienți sînt considerați hipersecretori și la ei există un mare risc (50%) de a face calculi de acid uric. Aproximativ 20% din pacienții cu gută primară excretă cantități normale de acid uric, dar explorați prin tehnici izotopice 50–70% din ei prezintă o creștere a ratei de sinteză a acidului uric. Aceste studii dovedesc că 55–85% din pacienții cu gută primară au hiperuricemie din cauza sintezei crescute și numai 15–45% din cauza scăderii excreției renale a acidului uric. Analiza rezultatelor a arătat că din totalul pacienților cu gută primară hiperuricemia este datorată în 25% din cazuri numai creșterii biosintezei de acid uric, în 25% numai scăderii excreției renale și în 50% combinării celor două mecanisme.

Studiile efectuate la pacienții cu gută primară, care excretă cantități normale de acid uric în condiții de hiperuricemie, au demonstrat diminuarea *clearance*-ului uratic. Determinarea comparativă a *clearance*-urilor inulinice și al uraților la normali și gutoși a arătat că la gutoși este necesar ca valoarea serică a uratului să fie cu 2–3 mg/100 ml mai mare ca la normali, pentru a ajunge la o rată echivalentă a excreției de acid uric (92).

Scăderea excreției de acid uric la gutoși fără alte modificări funcționale renale ar putea fi explicată prin mai multe mecanisme. Unul din acestea ar putea fi scăderea specifică a filtrării

glomerulare a acidului uric, ca urmare a creșterii fracțiunii legată de proteinele plasmatică. S-a constatat că la gutoși fracțiunea de acid uric legată de proteine este scăzută (42), favorizînd depunerile tisulare de urat dar mărin-d *clearance*-ul renal al acidului uric și scăzînd hiperuricemia. Inversarea situației rămîne deci ca un mecanism speculativ încă nedovedit. Creșterea reabsorbției și/sau diminuarea secreției de acid uric pot fără îndoială să provoace hiperuricemie prin scăderea excreției urinare. Pe un lot de 15 pacienți, studiați prin testul supresiei pirazinamidice, la 6 s-a constatat o scădere a secreției acidului uric și la 9 supraproducția de acid uric (68 a.).

Intoxicațiile cronice cu plumb produc după 10–20 ani gută ca urmare a nefritei cronice, fără alte semne de intoxicație saturnină. Guta saturnină apare la oameni mai tineri care au fost expuși îndelungat noxei și are o frecvență mai redusă a calculozei renale decît alte tipuri de gută, în schimb, prezintă o incidență crescută a hipertensiunii. Mecanismul producerii gutei este scăderea excreției renale de acid uric, probabil prin creșterea reabsorbției (22). Leziunile renale sînt variabile de la o tulburare selectivă a excreției acidului uric la insuficiență renală cronică, biopsiile renale arătînd cel mai adesea o fibroză interstițială cu inflamație redusă, degenerescență tubulară și incluziuni intracelulare de plumb (56).

Insuficiențele renale cronice în stadiile avansate se însoțesc aproape constant de hiperuricemie. Nu se pot stabili corelații între concentrațiile plasmatică ale acidului uric și cele ale ureei în creștere progresivă sau cu scăderea R.F.G., deoarece, pe măsură ce ureea crește și RFG scade mult, uratul plasmatic atinge un anumit nivel (aproximativ 10 mg/100 ml) și apoi se menține în platou. Dar, cu toate că excreția globală de acid uric scade pe măsura diminuării RFG, excreția de

acid uric pe nefron este mult crescută. Pe baza testului supresiei pirazinamidice această creștere a fost atribuită activării secreției, cînd RFG era mai mare de 15 ml/min și scăderii reabsorbției de acid uric la valori mai scăzute ale RFG (77). Dar în insuficiențele renale cronice s-a demonstrat o creștere a excreției Na^+ datorită diminuării reabsorbției proximale a ionului și de aceea este greu de presupus că în aceleași condiții va scădea reabsorbția acidului uric. Poate că o explicație mai verosimilă ar fi reducerea legării acidului uric de proteinele plasmatice, demonstrată în insuficiențele renale cronice (66).

Disgravidile tardive se însoțesc de hiperuricemie, deși în cea mai mare parte a sarcinii normale concentrația plasmatică a acidului uric este scăzută ușor față de normal. S-a afirmat că inhibiția excreției urinare de acid uric ar fi consecința hiperlactacidemiei, dar nu s-a putut evidenția o corelație între hiperuricemie și lactacidemie. Demonstrarea în sarcina tardivă a paralelismului între excreția Na^+ și a acidului uric și activarea sistemului renin-angiotensină sugerează că hiperuricemia din disgravidile tardive ar putea fi rezultatul asocierii unor factori umorali și circulatori.

S-au mai descris hiperuricemii cu mecanisme variate de producere într-o serie de afecțiuni metabolice. În alcoolism hiperuricemia poate fi explicată, cel puțin parțial, prin diminuarea *clearance*-ului uratic datorită scăderii secreției tubulare de urat ca urmare a hiperlactacidemiei. Același mecanism intervine probabil și în glicogeneza von Giercke, în care însă s-a demonstrat și o creștere a producerii de acid uric. În intoleranța ereditară la fructoză diminuarea *clearance*-ului acidului uric este atribuită de asemenea hiperlactacidemiei, dar și supraproduției. Diabetul zaharat cu glicozurie dar fără cetoză inhibă reabsorbția uraților ca urmare a inhibiției exercitată de glucoză, iar în

acidocetoza diabetică hiperuricemia este probabil rezultatul acțiunii inhibitoare a corpurilor cetonice asupra secreției tubulare de acid uric. Obezitatea diminuează *clearance*-ul renal al uraților și mărește producerea lor astfel explicîndu-se hiperuricemia, iar înaintea scade *clearance*-ul uraților, cel puțin parțial, prin creșterea corpurilor cetonice. Hiperlipemia și mai ales hipertrigliceridemia măresc uricemia printr-un mecanism necunoscut.

Complicațiile de temut ale hiperuricemiei sînt nefropatia gutoasă (hiperuricemică) și nefrolitiaza.

Nefropatia hiperuricemică este o formă gravă de insuficiență renală care, deși prin ea însăși nu limitează supraviețuirea, poate însă iniția, menține și accelera evoluția afectării cardiovasculare. Ca urmare a depunerii de urat monosodic în parenchimul renal se produc leziuni arteriale și arteriolare, fibroză interstițială și inflamație și mai ales obstrucții și dilatări ale tubilor distali și colectori, urmate de diminuarea numărului de nefroni funcționali. Nefropatia gutoasă are o evoluție insidioasă și numai rareori duce la moarte prin IRC. În schimb, în afecțiunile neoplazice limfo- sau mieloproliferative, în care există distrugerii masive celulare, în special ca urmare a tratamentului citostatic sau prin radiații, are loc o producere excesivă de acid uric cu precipitări de cristale de acid uric în segmentele terminale ale nefronului și IRA prin blocaj mecanic tubular.

Nefrolitiaza urică este prezentă la aproximativ 20% din gutoși, mai frecventă fiind la cei cu gută secundară. Dar mulți pacienți cu calculi de acid uric nu au nici gută și nici hiperuricemie și excreția urinară de acid uric este normală sau chiar crescută. În asemenea cazuri producerea calculilor este rezultatul unor modificări de volum sau reacție chimică a urinei, care favorizează precipitarea acidului uric.

Hipouricemiile

Hipouricemiile de multe ori sînt de cauze extrarenale, dar uneori apar ca urmare a unui defect renal de reabsorbție a uraților. Uneori acest deficit însoțește multe alte defecte de reabsorbție ca în boala Wilson, intoxicația cronică cu cadmiu etc., alteori este izolat. *Clearance*-ul uraților are valori variabile de la ușor crescut pînă la indicarea unei secreții de urați. În unele cazuri în care *clearance*-ul uraților era ușor crescut (boală Wilson, boala Hodgkin) administrarea pirazinamidei a corectat hiperuricemia, dovedind că era vorba de un defect al reabsorbției postsecretorii, în schimb într-un alt caz a scăzut ușor *clearance*-ul, dovadă a unui defect de reabsorbție presecretor și, în sfîrșit, într-un alt caz *clearance*-ul crescut al uraților nu s-a modificat, dovedind că era un defect parțial de reabsorbție a uraților cu absența totală a secreției tubulare. În insuficiențele renale cronice avansate cu uremie pirazinamida nu diminuează excreția de urați, din cauza probabil a unei secreții tubulare defectuoase (32). Dar mai probabil că defectul tubular afectează nu numai secreția ci și reabsorbția uraților (75).

Reabsorbția anionilor organici

Anumiți anioni organici, printre care citratul, malatul, α -cetoglutaratul, acetoacetatul, β -hidroxibutiratul și lactatul sînt eliminați normal prin urină în mici cantități, fiind reabsorbiți din filtratul glomerular printr-un mecanism limitat de T_m . Transportul lor tubular este similar în multe privințe cu cel al acidului uric, pentru cei mai mulți fiind demonstrată existența unui transport bidirecțional.

Citratul reprezintă un constituent normal al urinei umane, avînd un rol specific în solubilizarea calciului, prin formarea unor compuși nedisociabili

care împiedică precipitarea de-a lungul tractului urinar sub formă de calculi de fosfat de calciu. Rinichiul participă astfel la reglarea concentrației plasmatice a citratului, fapt dovedit și de constatarea că nefrectomia mărește concentrația plasmatică a citratului, modificare ce nu persistă mai mult de 24 ore, indicînd că metabolismul citratului și nivelul său plasmatic sînt reglate și extrarenal.

Captarea selectivă a citratului (ca de altfel și a α -cetoglutaratului) numai de către rinichi și ficat ar putea fi corelată cu prezența în aceste organe a proteinei Y sau ligandina, izolată din celulele tubilor proximali și care ar fi un component al mecanismului de transport al citratului. La nivel renal o parte din citratul reabsorbit este oxidată, producînd aproximativ 15% din CO_2 renal, iar o altă parte este convertită în glucoză sau alți produși și numai o mică parte este eliminată prin urină. Perfuziile cu cantități crescute de citrat în vederea stabilirii valorii T_m nu au dus la rezultate concrete la om, din cauza toxicității citratului asupra activității cardiace.

Excreția urinară de citrat crește prin perfuzia de citrat sau alți componenți ai ciclului Krebs (oxaloacetat, succinat, fumarat și malat), precum și în alcaloza prin blocarea cu malonat a conversiei succinatalui în fumarat. Inițial atribuită creșterii secreției de citrat de către celulele tubulare, creșterea excreției de citrat este probabil datorită și blocării reabsorbției, fie prin competiție pentru un transportor comun, fie prin sinteză crescută intracelulară de acid citric, al cărui nivel crescut inhibă reabsorbția citratului din filtratul glomerular (65). Scăderea reabsorbției citratului a fost demonstrată în depleția de potasiu, în stările de acidoză, prin administrare de săruri de calciu sau prin hiperestradiolemie. Datele existente permit concluzia că nivelul sanguin normal al

citraturului rezultă din echilibrul dintre eliberarea citraturului din oase și utilizarea lui de către rinichi și ficat. Citratul — substrat mai puțin accesibil țesuturilor — este convertit la nivel renal în glucoză, combustibilul preferențial al celulelor. În metabolismul renal citratul participă la reglarea sintezei lipidice locale (concentrația sa în exces fiind inhibitoare pentru activarea fosfofructokinazei și activatoare a acetyl-CoA, un al doilea mecanism prin care ar putea crește sinteza lipidică și astfel conservarea energiei).

Malatul este de asemenea reabsorbit tubular, având un T_m , stabilit experimental, de 4—6 mg/min (65). Valoarea T_m malatului este crescută prin administrare excesivă de fumarat. Faptul că perfuzia de citrat, α -cetoglutarat și succinat mărește sinteza tubulară de malat, *clearance*-ul său întrecând rata filtrării, precum și blocarea sintezei malatului prin malonat demonstrează existența secreției tubulare a malatului, putându-se vorbi fie de un flux bidirecțional, al cărui sens este guvernat probabil de concentrația anionică urinară sau de concentrația în celula tubulară, fie de două procese separate (reabsorbție, secreție) ale căror mecanisme intime sînt încă necunoscute.

α -cetoglutaratul, a cărui concentrație plasmatică este foarte redusă (0,1 μ moli/ml), este un constituent esențial al ciclului Krebs, fiind total reabsorbit din filtratul glomerular. Acest acid organic este captat în mod selectiv de rinichi și ficat, proces legat de prezența numai în aceste organe a proteinei Y (ligandina), care este probabil un constituent al mecanismului de transport și al acestui acid. Reabsorbția tubulară a α -cetoglutaratului este un proces activ, care se face împotriva unui gradient electrochimic și este limitat de T_m , a cărui capacitate întrece de peste 20 de ori concentrația sa plasmatică, ceea ce subliniază rolul rinichiului nu în reglarea concen-

trației plasmatice a α -cetoglutaratului, cît mai ales în prevenirea pierderii sale în urină. Celulele tubulare extrag din sînge și reabsorb din lumen α -cetoglutarat, cînd concentrația acestui acid este mult crescută și îl metabolizează în cadrul ciclului Krebs, în schimb, la concentrații plasmatice normale rinichii nu extrag aproape deloc α -cetoglutarat din sînge.

Cercetări efectuate pe cîini au demonstrat că T_m normal al acestui acid organic (48 μ moli/minut) este crescut semnificativ în stările de acidoză — în acidozele respiratorii acute putînd ajunge pînă la 77 μ moli/min, iar în acidozele cronice metabolice pînă la 110 μ moli/min — și diminuat pînă la 5—10 μ moli/min, în stările de alcaloză metabolică prin perfuzia de THAM — trisaminometan) sau în alcalozele respiratorii; de asemenea s-a dovedit și existența unui flux bidirecțional, secreția fiind însă pasivă și realizîndu-se în sensul gradientului electrochimic. Se consideră că celulele tubulare ar funcționa ca niște pompe duble, ipoteză potrivit căreia α -cetoglutaratul ar fi transportat activ în celulele tubulare, de unde se scurge apoi pasiv în sîngele peritubular, iar în caz de concentrația crescută înapoi în urină (65).

Acetoacetatul este complet reabsorbit din urină în condiții normale, reabsorbția făcîndu-se printr-un mecanism activ limitat de T_m (de aproximativ 30 mg/min) (65), care nu are o valoare constantă, deoarece experimental s-a dovedit că scade odată cu creșterea concentrației plasmatice, această „autodeprimare“ a reabsorbției fiind explicată prin autoinhibarea sistemului enzimatic implicat în transportul concentrațiilor excesive de substrat. Dar nu trebuie omis nici faptul că există și unele etape comune și deci interacțiuni în procesul reabsorbției acetoacetatului, fosfaților, sulfatilor și glucozei. În inaniție și în dia-

betul necontrolat crește concentrația plasmatică a acetoacetatului și, consecutiv, crește și excreția sa urinară proporțional cu nivelul plasmatic.

β -Hidroxibutiratul se reabsoarbe de asemenea printr-un mecanism activ limitat de Tm (la ciine 2–3 mg/kg/min). Excreția urinară a β -hidroxibutiratului este crescută semnificativ la creșteri ușoare ale concentrației plasmactice, pragul renal la om fiind de aproximativ 20 mg/100 ml.

Lactatul este controlat de asemenea și de rinichi în sensul că atunci cind concentrația sa serică crește o parte din „excesul” de lactat este convertită de rinichi în glucoză, astfel fiind economisită glucoza din circulația sistemică și diminuată aciditatea sanguină (65). În condiții fiziologice lactatul este reabsorbit din ultrafiltratul glomerular printr-un mecanism activ, avînd Tm de aproximativ 75 mg/min. Existența acestui Tm a fost dovedită la animale la care este egal pentru izomerii D și L, cu toate că uneori sînt necesare concentrații mult mai mari de D-lactat decît de L-lactat pentru a satura Tm. Pragul renal la om este de aproximativ 60 mg/100 ml.

Reabsorbția sodiului

Sodiul este principalul cation al lichidelor extracelulare și, ca urmare, capitalul de Na^+ al organismului este strîns corelat cu volumul lichidelor extracelulare și cu volemia. Concentrația Na^+ în lichidele extracelulare este în funcție atît de cantitatea de sodiu, cît mai ales de capitalul hidric al organismului și, la rîndul ei, reprezintă factorul fundamental de care depinde osmolalitatea lichidelor extracelulare și, prin aceasta, starea de hidratare celulară. În cadrul bilanțului sodat al organismului eliminările urinare de Na^+ sînt singurul element ajustabil,

eliminările pe celelalte căi nefiind reglabile în funcție de homeostazia sodiului. De aceea, eliminările urinare de Na^+ sînt foarte variabile, fiind controlate de mecanisme extrem de complexe.

Na^+ este prezent în ultrafiltratul glomerular în aceeași concentrație ca în plasmă (140 mEq/l sau 320 mg/100 ml), zilnic filtrînd aproximativ 25 000 mEq Na^+ (500–600 g), cantitate de 6 ori superioară întregului capital sodat al organismului. În condiții fiziologice din această cantitate 99% se reabsoarbe (aproximativ 1 mol/oră), în urină eliminîndu-se zilnic doar 100–200 mEq (5–8 g). Reabsorbția Na^+ este un proces activ, care necesită un aport continuu de O_2 , reabsorbția a 20–30 Na^+ consumînd o moleculă de O_2 , deci, pentru transportul tubular al Na^+ se consumă pe oră aproximativ 0,8 l O_2 (6% din consumul bazal al organismului). Reabsorbția Na^+ are loc de-a lungul tuturor segmentelor tubulare, dar cu intensități diferite, deoarece diversele segmente tubulare, fiind așezate în serie, funcția fiecăruia va depinde parțial de modificările compoziției lichidului tubular produse în segmentele anterioare. Cercetări minuoase prin micropuncții și microperfuzii ale diverselor segmente tubulare, au precizat amploarea proceselor de reabsorbție în fiecare segment și au adus date utile pentru înțelegerea mecanismelor care controlează aceste procese (fig. 35).

În *tubul proximal* are loc reabsorbția a 60–70% din totalul sodiului ultrafiltrat, prin mecanisme predominant active, realizate cu consum energetic (energia fiind furnizată de procesele metabolice celulare), reabsorbția fiind izoosmotică, deci, fără modificări ale presiunii osmotice a lichidului tubular. Prin micropuncții s-au evidențiat diferențe funcționale între partea contortă și cea dreaptă a tubului proximal și chiar între segmentul inițial (primii

1–2 mm) și cel distal al părții contorte. În segmentul inițial are loc o reabsorbție intensă de lichid, cuplată cu transportul Na^+ , care se face activ contra unui gradient electrochimic,

mărește reabsorbția de lichide, proces care necesită Na^+ . Mecanismul acestei interacțiuni nu constă în metabolizarea substanțelor respective pentru a furniza energia necesară reabsorbției Na^+ ,

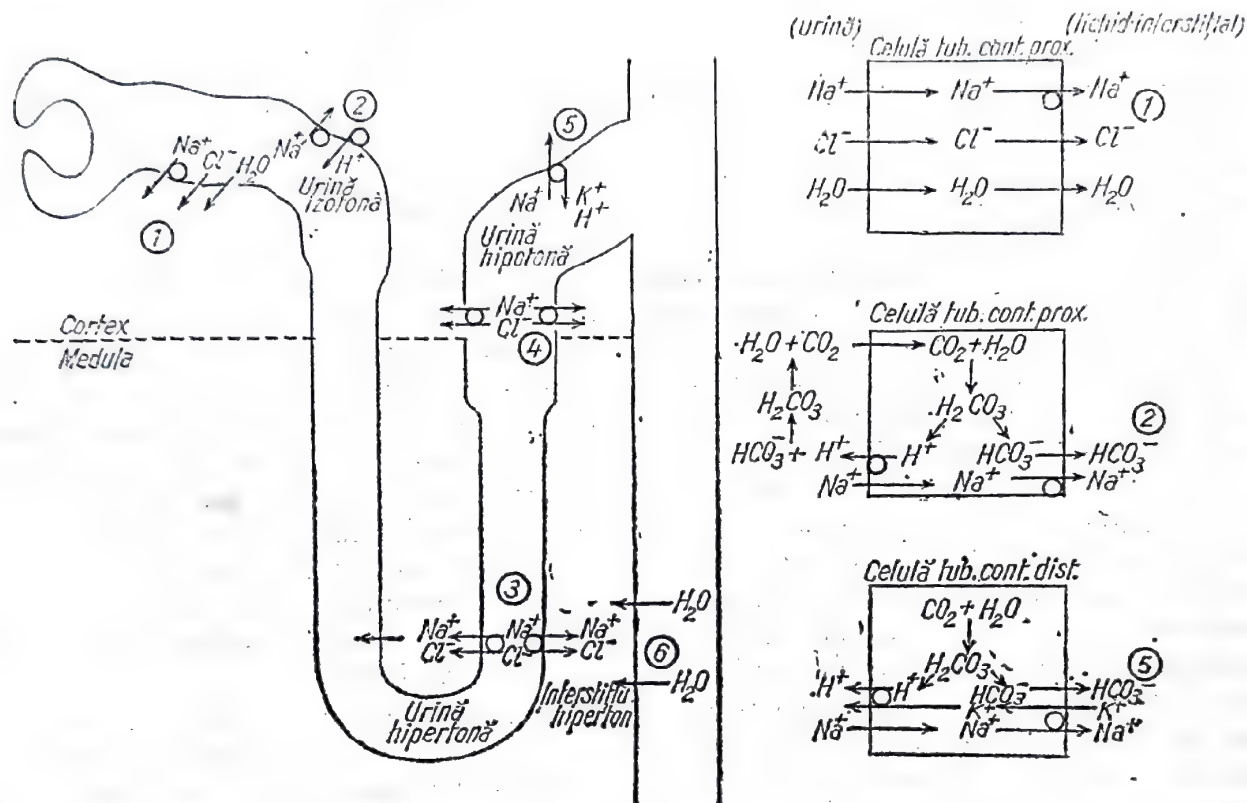


Fig. 35 — Reabsorbția Na^+ și a altor substanțe în tubul proximal (după Kurtzman și Pillady, 1974).

dovadă fiind diminuarea reabsorbției atât a apei cât și a Na^+ prin prezența în ultrafiltrat a unor substanțe osmotice active (manitol, rafinoză), sau ca urmare a inhibării activității Na^+ - K^+ -ATP-azei (enzimă responsabilă pentru transportul activ al Na^+) prin ouabaină, sau scăderea K^+ în lichidul peritubular. Odată cu Na^+ în partea proximală a segmentului contort se reabsoarbe HCO_3^- , preferențial față de Cl^- , și de aceea concentrația HCO_3^- în lichidul tubular scade și cea a Cl^- crește. De asemenea, în această primă parte a tubului proximal se reabsoarbe preferențial glucoză, aminoacizi și alte substraturi organice, ca urmare scăzând rapid concentrația lor în lumen. Prezența acestor substanțe în lumen

ci aceste substanțe sînt cotransportate cu Na^+ . Nu se poate exclude nici posibilitatea reabsorbției active și independente de Na^+ a acestor substanțe în spațiile laterocelulare, stimulînd astfel reabsorbția de lichide printr-un efect osmotic.

Transportul Na^+ în celulele tubilor proximali se admite că s-ar realiza în două etape: intrarea pasivă în celule și expulzia activă din celule în lichidul peritubular. În acest prim segment tubular celulele sînt conectate la nivelul suprafeței lor luminae prin joncțiuni strînse, în timp ce lateral sînt separate de spații intercelulare în care există un lichid hiperosmotic. Interiorul celulelor tubulare mai electronegativ decît lumenul (existînd un

gradient de aproximativ 70 mV) și conținutul în Na^+ al celulei, mult mai mic comparativ cu cel al lichidelor interstițiale, favorizează intrarea Na^+ în celule printr-un proces pasiv, care nu este însă un simplu proces de difuziune, ci o difuziune facilitată, mediată de un căraș. Intrarea Na^+ în celulele tubulare este o etapă limitantă, care influențează reabsorbția globală proximală a Na^+ și, la rândul ei, este supusă unui control fiziologic încă insuficient cunoscut, în cadrul căruia se pare că ar deține un rol important rata fluxului lichidian luminal dependentă de rata filtrării glomerulare.

Expulzia Na^+ din celulele tubulare este un proces activ mediat, cel puțin parțial, de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-ază}$, enzimă distribuită omogen de-a lungul întregii suprafețe a membranelor bazolaterale. Dar faptul că DNP — substanță care decuplează fosforilarea de oxidare — injectat direct în artera renală nu inhibă reabsorbția tubulară de Na^+ , dovedește sau că mecanismul de transport al Na^+ nu este dependent strict de o aprovizionare continuă cu produși macroergiei, sau că există mai multe mecanisme de transport. Probabil că în celulele tubulare renale ar exista două „pompe” de Na^+ și anume: o pompă electrogenică blocată de acidul etacrinic, care transportă Na^+ în interstițiu, contribuind astfel la menținerea electronegativității celulare și o altă pompă de schimb cuplat $\text{Na}^+\text{-K}^+$, cu un raport de schimb variabil în diverse condiții experimentale, inhibată de ouabaină și de scăderea concentrației extracelulare a K^+ și care, nemodificând semnificativ sarcinile electrice, nu influențează direct potențialul membranal al celulelor tubulare. Natura acestor „pompe” rămîne încă neprecizată, caracteristicile lor biochimice permițînd doar emiterea unor ipoteze încă neverificate. Unii autori consideră aceste pompe ca niște molecule transportoare, care se com-

bină cu Na^+ la marginea citoplasmatică a membranei luminale și îl eliberează la nivelul polului opus al celulei, de unde va trece în lichidele peritubulare. Potrivit unor ipoteze molecula transportoare s-ar rota, sau chiar ar suferi elongații și contracții în interiorul membranei, în timp ce alte ipoteze consideră că molecula transportoare rămîne fixată în interiorul membranei, trecînd Na^+ de-a lungul unui lanț de grupări carboxilice ce s-ar întinde de la citoplasmă pînă la exteriorul celulei. Deși mecanismul de acțiune este încă necunoscut, există un acord în privința distanței mici pe care se realizează transportul și care, în general, nu depășește grosimea membranei (aproximativ 50 Å), precum și a utilizării ciclice a energiei, fie în sistemul de inițiere a cuplării moleculei transportoare cu Na^+ la nivelul membranei plasmatică, fie la desfacerea combinației la extremitatea opusă a celulei (fig. 36).

Reabsorbția masivă de apă, care are loc în primii 1—2 mm ai segmentului contort proximal, este rezultatul hipertonicității lichidului din spațiile laterocelulare, menținută prin expulzia permanentă a Na^+ intrat pasiv în celulele tubulare datorită mecanismelor de pompă. Se menține astfel un mic gradient osmotic, între lichidul tubular și cel din spațiile laterocelulare, la care contribuie poate și reabsorbția activă a unor substanțe organice (glucoză, aminoacizi etc.), gradient care asigură transportul permanent de lichide din lumen în spațiile pericelulare, de unde apoi vor fi transportate în capilare.

Conform acestei ipoteze, acceptată actualmente de către cei mai mulți autori, teoretic orice lichid care traversează epiteliul tubular și ajunge în spațiile pericelulare poate transporta pasiv și Na^+ din lichidele tubulare. Deci, cu toate că în acest segment tubular reabsorbția Na^+ se face pre-

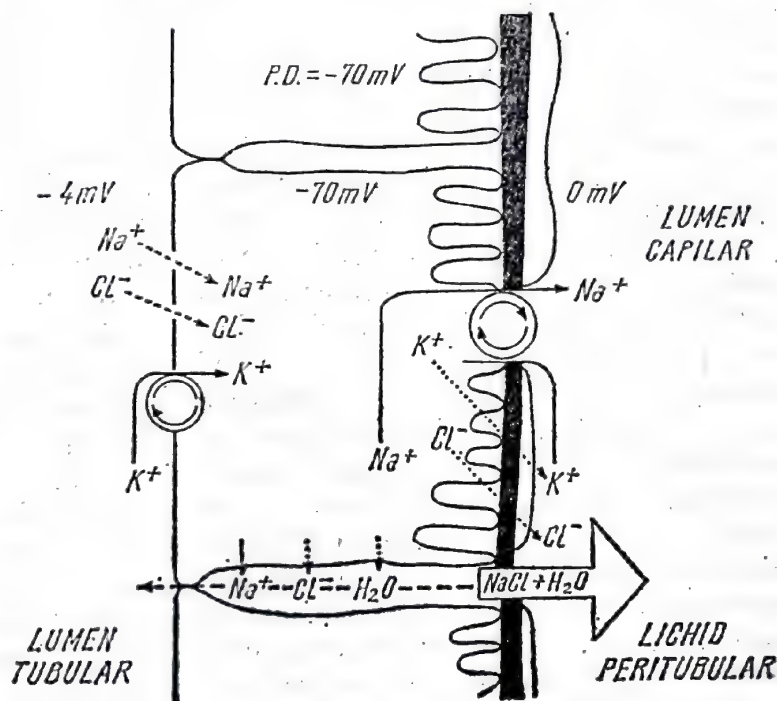
dominant activ, există și o reabsorbție pasivă, a cărei importanță cantitativă nu este încă cunoscută.

În porțiunile următoare ale segmentului contort proximal procesele

reabsorbția tubulară proximală a Na^+ decît cu 35%.

Reabsorbția de lichide în tubul contort proximal este influențată de o serie de factori fizici, care acționează

Fig. 36 — Reprezentare schematică a transportului Na^+ , Cl^- și apei prin epiteliul tubului proximal; liniile întrerupte reprezintă difuziunea pasivă de-a lungul gradientilor electrochimici, liniile continue transportul activ (după Pitts, 1974).



de transport al Na^+ diferă oarecum, deoarece s-a modificat parțial și compoziția lichidului tubular, ca urmare a proceselor de reabsorbție care au avut loc în porțiunea inițială. Scăderea concentrației glucozei, a aminoacizilor și a altor substanțe diminuează și reabsorbția Na^+ , la aceasta contribuind și pozitivarea voltajului din cauza reabsorbției glucozei și a aminoacizilor, care menținneau voltajul negativ și creșterea concentrației anionilor, în special a Cl^- . De aceea, cu toate că și în această parte a tubului proximal reabsorbția Na^+ se face predominant activ, se admite că reabsorbția pasivă ar avea un rol mai important. S-a sugerat că o bună parte din sare și apă s-ar reabsorbi în segmentul drept pasiv, datorită gradientelor de concentrare a K^+ și HCO_3^- și a voltajului pozitiv însoțitor. Nu s-a precizat încă importanța acestui proces, dar s-a arătat că inhibitorii $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ -azei nu diminuează

influențând presiunile hidrostatică și coloidosmotică din capilarele peritubulare (presiunile venoase și arteriale renale, presiunea ureterală, hematocritul, concentrația proteinelor plasmatice etc.). Astfel există un gradient al presiunilor coloidosmotice între lichidul tubular aproape lipsit de proteine și sângele capilar, care ar putea favoriza reabsorbția pasivă de lichide, în același sens acționind și gradientul presiunilor hidrostatice superioare în tub celor din capilare. Dar, permeabilitatea epiteliului tubului contort proximal nu poate fi învinsă de către aceste gradientele presionale, care ar acționa mai ales indirect, exercitind efecte modulante locale la nivelul suprafeței peritubulare. Mecanismul acestor efecte se crede că implică o modificare a conductanței electrice a epiteliului, scurgerea de lichid realizându-se printre celule și nu prin ele (calea șuntului intercelular). Deoarece

transportul net de lichide totuși scade, apare probabil că lichidele, sau doar substanțele solvite, retrodifuzează din spațiile intercelulare în lumenul tubular, scăzând astfel forța care favorizează transportul de lichide. Acești factori fizici intervin în patogenia scăderii reabsorbției de lichide produsă de creșterile presiunilor venoase sau arteriale, perfuzia de soluții salină, sau injectarea de acetilcolină, precum și ca urmare a diminuării viscozității sanguine. Modificarea concentrației proteinelor în capilarele peritubulare probabil că deține un rol important în realizarea echilibrului glomerulo-tubular, prin modificarea ratei filtrării glomerulare, care, la rândul ei, modifică rata reabsorbției de lichide. Dar reabsorbția de lichide în tubul contort proximal mai este influențată și de factori umorali, PTH având efecte inhibitoare, iar aldosteronul efecte stimulatorie. Ar mai acționa și un alt factor umoral, în timpul perfuziei unei soluții salină, diminuând reabsorbția sării, prin acțiune, cel puțin parțială, la nivelul tubului contort proximal.

Ca urmare a proceselor de transport menționate, la sfârșitul segmentului contort al tubului proximal, volumul ultrafiltratului a scăzut cu $1/3-2/3$ după cum s-a dovedit prin micropuncții.

În segmentul drept al tubului contort proximal (*pars recta*), deși structura celulară este similară cu cea a celulelor din segmentul contort, transportul activ al Na^+ realizează și aici o absorbție de lichide și un voltaj, dar numai de aproximativ jumătate comparativ cu valorile din segmentul contort. Na^+ este transportat activ contra unui gradient electrochimic, iar Cl^- este transportat, probabil pasiv, grație voltajului ușor negativ în lumen. Merită subliniat faptul că în acest segment tubular are loc secreția intensă a unor acizi organici (printre care PAH), putând afecta reabsorbția de lichide și chiar inversa transportul apei, deoarece creșterea concentrației

lor în lumen atrage apa prin osmoză. Datorită căii șuntului paracelular segmentul drept al tubilor proximali are o permeabilitate crescută pentru apă și sare și o rezistență electrică mai scăzută decât segmentul contort. S-a demonstrat că permeabilitatea pentru Cl^- a segmentului drept al tubilor proximali ai nefronilor superficiali este de 2—3 ori mai mare decât permeabilitatea pentru Na^+ , invers decât la nefronii profunzi, cu toate acestea rata reabsorbției de lichide s-a dovedit aproximativ egală la ambele tipuri de nefroni.

În *ansa Henle* continuă reabsorbția Na^+ și a apei, contribuind la ajustarea osmolalității urinei și la menținerea echilibrului salin glomerulo-tubular. Studiile *in vitro*, efectuate pe tubi perfuzați cu soluții simetrice în lumen și în baie, nu au evidențiat un transport activ al Na^+ în nici unul din segmentele ansei și de aceea s-a admis că în acest segment al nefronului transportul Na^+ și al apei se face pasiv. Cercetări mai recente efectuate pe iepuri au dovedit că este posibil ca o cantitate redusă de Na^+ să se reabsoarbă activ, dar nu s-a precizat încă importanța cantitativă a acestui proces. Cercetările prin micropuncții au adus ulterior o serie de precizări, demonstrând că permeabilitatea pentru apă este mare în ramura descendentă a ansei și foarte scăzută în ramura ascendentă, iar permeabilitatea pentru Na^+ și uree este mai mare în ramura ascendentă decât în cea descendentă, permeabilitatea pentru Na^+ depășind pe cea pentru uree. Deci, în acest segment al nefronului apare o diferență netă între permeabilitatea pentru apă și cea pentru anumiți constituenți ai lichidului tubular. Prin micropuncții s-a arătat că în *ansa Henle* se reabsoarbe sub 15% din apa filtrată, proporțional reabsorbându-se mai multă sare decât apă și, de aceea, la sfârșitul ansei lichidul este hipoton. Rata reab-

sorbției Na^+ depinde direct de sarcina de Na^+ venită din tubul proximal, dovadă fiind constatările că în timpul expansiunii de volum extracelular prin perfuzia unei soluții saline, în ansa Henle ajunge o cantitate mai mare de Na^+ și apă și, ca urmare, crește reabsorbția absolută atât de Na^+ cât și de apă (90), iar ocluzia arterei sau venei renale, care diminuează aportul de Na^+ și apă în anse, scade net reabsorbția lor. Transportul Na^+ și al apei din spațiile intercelulare în capilarele peritubulare depinde de presiunile oncotică și hidrostatică, deși probabil că mai intervin și alți factori încă nestudiați.

Trebuie subliniat că segmentele tubulare situate între sfârșitul tubului proximal și începutul celui distal dețin un rol important în modificarea osmolalității lichidului tubular, aici acționând mecanismul de concentrare prin contracurent (a se vedea și capitoul „Funcțiile renale în menținerea homeostaziei volumului și osmolalității lichidelor organismului”). Micropuncțiile au demonstrat că osmolalitatea lichidului tubular crește progresiv în ramura descendentă a ansei și, apoi, scade în ramura ascendentă prin reabsorbția Na^+ , care se depozitează în interstițiul renal și se echilibrează cu singele din vasele drepte. Mai recent (43), s-a emis o altă ipoteză conform căreia Na^+ este pompat în ramura ascendentă a ansei, iar stratificarea osmotică, cu maximum de osmolalitate la vârful papilei, este explicată printr-o combinație particulară a permeabilității membranei pentru uree, apă și Na^+ în diversele segmente ale ansei și ale conductelor colectoare. Acest model „pasiv” postulează o impermeabilitate totală pentru substanțele solvite și o mare conductanță hidrostatică a ramurii descendente a ansei, concomitent cu o permeabilitate pentru Na^+ și uree, dar nu și pentru apă, în ramura ascendentă. Lichidul tubular se va concentra în ramura des-

cendentă prin pierdere osmotică de apă, iar în ramura ascendentă se va dilua prin pierdere netă de Na^+ , în exces față de câștigul net în uree, printr-un proces de difuziune pasivă. Lichidul care intră în ramura ascendentă va conține deci Na^+ în concentrație superioară celei a lichidului interstițial, care are însă aceeași presiune osmotică datorită Na^+ și ureei și de aceea are loc un schimb osmotic, Na^+ ieșind în lichidul interstițial și intrând în schimb ureea. Astfel, la sfârșitul ramurii ascendente se ajunge la hipoosmolalitate, concentrația Na^+ fiind mai mică cu aproximativ 50 mEq/l comparativ cu cea din plasma vaselor sanguine adiacente (43).

În segmentul gros al ansei, care se întinde de la sfârșitul ramurii ascendente subțiri până la macula densa (segmentul de diluție), are loc diluția în continuare a lichidului tubular prin reabsorbția în exces a Na^+ față de apă, proces care se produce indiferent dacă urina finală este concentrată sau diluată. În acest segment tubular Cl^- este transportat activ în afara tubului, contra unui gradient electrochimic, voltajul transepitelial fiind orientat pozitiv în lumen, iar Na^+ este transportat pasiv, epitelul segmentului de diluție fiind foarte permeabil pentru Na^+ . Voltajul pozitiv în lumen reprezintă o forță pentru reabsorbția pasivă nu numai a Na^+ dar și a altor cationi (Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+), care se reabsorb de asemenea în acest segment.

Rata reabsorbției Na^+ în segmentul gros depinde direct de sarcina de Na^+ care ajunge aici, analog cu echilibrul glomerulo-tubular din tubul contort proximal, dar având mecanisme diferite. Variațiile ratei de reabsorbție a Na^+ în segmentul de diluție depind de concentrația Na^+ în lumen, care în mod normal ajunge la o stare de echilibru înainte de terminarea acestui segment și ca urmare în porțiunile terminale ale nefronului se va mai

reabsorbi doar o cantitate redusă de Na^+ . Creșterea sarcinii de Na^+ care ajunge în segmentul gros mărește concentrația Na^+ pe o anumită porțiune a tubului și consecutiv mărește și reabsorbția Na^+ .

În tubul distal, care se întinde de la macula densa până la vărsarea într-un tub colector, ajunge un lichid hipoosmotie și aici are loc un transport activ de Na^+ , contra unui gradient de potențial electrochimic. La șobolanii în nondiureză în tubul contort distal se reabsorb $0,3 \text{ mEq Na}^+/\text{minut}$, sau aproximativ 7% din sarcina de Na^+ filtrată (43), ceea ce corespunde la o rată de transport de $31 \text{ pEq Na}^+/\text{secundă și}/\text{mm}^3$ de tub contort distal, deci aproximativ $1/3$ din rata reabsorbției Na^+ în tubii contorți proximali. Rata reabsorbției transepiteliale a Na^+ în condiții normale scade direct proporțional cu concentrația intraluminală a ionului și crește de câteva ori când crește sarcina de Na^+ care ajunge la acest nivel ca urmare a unei încărcări cu sare. S-a constatat că reabsorbția fracțională a Na^+ în tubii contorți distali rămâne relativ constantă, la 80% din sarcina de Na^+ care intră în acest segment, când sarcina este crescută până la de 10 ori (43). Capacitatea crescută a tubului contort distal de a reabsorbi Na^+ reprezintă o „a doua linie de apărare” în menținerea echilibrului sodat când crește rata filtrării sau scade reabsorbția proximală, precum și atunci când cresc pierderile de Na^+ după administrarea de diuretice care inhibă reabsorbția Cl^- în segmentul ascendent al ansei (furosemid, acid etacrinic, mercuriale). Deci, mecanismele de transport al Na^+ în tubii contorți distali sînt obișnuit nesaturate, dar capacitatea lor de transport este limitată și de aceea este depășită ca urmare a unor încărcări mari de Na^+ .

Gradientii de concentrare în tubul distal sînt influențați și de concentrația ureei în lichidul ajuns aici, o parte din

ureea care ajunge în tubii colectori reintră în ansele Henle și este concentrată în tubii contorți distali (43), segment caracterizat printr-o permeabilitate redusă pentru uree. Ratele ridicate ale fluxului urinar scad recirculația ureei. Deoarece lichidul din tubul distal se echilibrează cu plasma sanguină, concentrația ureei din lichidul tubular influențează nivelul de creștere a Na^+ la creșterea ratei de ajungere a Na^+ în tubul distal. La rate scăzute ureea recirculă în mari cantități, se concentrează în tubii distali ca urmare a reabsorbției apei și permite realizarea unor gradienti mari de concentrație a Na^+ , iar la rate scăzute recirculă cantități mai mici de uree și o fracțiune mai mare din concentrația substanțelor dizolvate va fi favorizată de Na^+ .

Rata reabsorbției Na^+ (și a secreției K^+) în tubii distali este influențată de mineralocorticoizi. La șobolanii adrenalectomizați nu mai are loc scăderea concentrației Na^+ prin reabsorbția sa în tubii contorți distali, deficitul fiind corectat la 60—90 minute după administrarea de aldosteron, timp necesar pentru sinteza proteinei prin intermediul căreia acționează hormonul, măbind permeabilitatea membranei luminale a celulelor la Na^+ sau stimulînd expulzia activă a ionului la polul opus al celulei. În cadrul acțiunii aldosteronului un rol important deține $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP-aza}$ din celulele tubilor distali, a cărei activitate este stimulată la 60 minute după administrarea hormonului (43).

În tubii colectori, care încep de la joncțiunea periferică a tubilor contorți distali și se termină în medulara externă, permeabilitatea pentru apă este foarte redusă, dar este mult crescută sub acțiunea ADH. Există o reabsorbție netă a Na^+ , care în lipsa ADH determină o ușoară diluție suplimentară a urinei, dar în prezența ADH, ca urmare a reabsorbției nete de apă prin osmoză, crește concentrația

lichidului tubular. Deci lichidul care părăsește acest segment tubular, în funcție de prezența sau absența ADH, poate fi izoosmotice sau hipoosmotice. Na^+ se reabsoarbe prin mecanisme active, iar transportul Cl^- probabil că se face pasiv, pe baza voltajului înalt, orientat negativ în lumen. Transportul Na^+ este legat la acest nivel de cel al K^+ , printr-un mecanism încă necunoscut. Transportul Na^+ din lumen determină un puternic voltaj negativ, iar transportul K^+ și al H^+ în lumen voltaje pozitive mai mici, din suma algebrică a acestor voltaje rezultând voltajul net negativ. Inhibarea transportului Na^+ și K^+ prin ouabaină sau amiloride inversează polaritatea, lumenul devenind pozitiv din cauza secreției de H^+ , dovedind că sistemul pentru secreția H^+ în tubii colectori este separat de sistemul de transport al Na^+ și K^+ . Sistemul de transport activ al Na^+ din tubii colectori acționează relativ lent, dar este foarte eficient. De exemplu *in vitro* rata absolută de reabsorbție a fost doar de 25% ca rapiditate față de cea din tubii contorți proximali, dar concentrația Na^+ în lumen a scăzut la 1/10 față de cea din baia de organe. Reabsorbția Cl^- se face pasiv în acest segment fiind stimulată de voltaj.

În ducturile colectoare papilare are loc de asemenea o reabsorbție activă a Na^+ , determinând un voltaj negativ în lumen, iar Cl^- , se reabsoarbe, cel puțin parțial, pasiv pe baza diferenței de voltaj, dar nu se poate exclude și posibilitatea unui transport activ. Cercetări experimentale pe șobolani au arătat că în condiții de antidiureză în acest segment se reabsoarbe doar 3% din cantitatea de Na^+ filtrată. Dar atunci când animalele erau în depleție sodată în ducturile colectoare papilare concentrația Na^+ în lichidul tubular a scăzut de la 44 mEq/l la 11 mEq/l, aceeași scădere prezentând și Cl^- . În condiții bazale în ducturile

papilare se reabsoarbe 50% din cantitatea de Na^+ ce ajunge în acest segment, în deplețiile sodate la șobolani reabsorbția crește la 80%, iar consecutiv încărcării cu sare reabsorbția scade la 28%. Permeabilitatea pentru apă este redusă în acest ultim segment tubular, în absența ADH lichidul tubular diluându-se suplimentar ca urmare a reabsorbției de sare. În schimb, ADH mărește mult permeabilitatea pentru apă, mecanism deosebit de important pentru concentrarea urinei.

Fiziopatologia reabsorbției sodiului

Fiziopatologia reabsorbției sodiului este prezentată pe larg în capitolul „Funcțiile renale în menținerea homeostaziei volumului și osmolalității lichidelor organismului”.

Reabsorbția și secreția K^+

Gradientul de concentrație al K^+ între mediul celular și cel extracelular — factor esențial pentru anumite procese vitale, printre care excitabilitatea neuromusculară, metabolismul glucidic și reglarea enzimatică a proceselor de sinteză și secreție — este menținut atât prin activitatea „pompei cuplate Na^+-K^+ ” de la nivelul membranelor celulare, cât și printr-un echilibru dinamic permanent între aport și eliminare. Aportul de K^+ fiind variabil în funcție de alimentație, controlul capitalului de K^+ al organismului și al concentrației K^+ în mediile extracelulare este realizat prin reglarea eliminărilor, care se efectuează în condiții fiziologice în proporție de 80–95% prin urină, iar restul prin scaun (10–12 mEq/zi) și prin sudoare (5–20 mEq/l). Cercetările efectuate pe diverse modele experimentale, verificate și la om, au precizat rolul diverselor segmente ale nefronului în procesul

extrem de complex al excreției urinare a K^+ .

Excreția urinară zilnică de K^+ este de aproximativ 1 mEq/kg corp, cu variații circadiene fiind mai mare ziua decît noaptea, și este semnificativ modificată de conținutul potasic al alimentației. Astfel s-a dovedit că aportul crescut de K^+ este urmat de stimularea rapidă a eliminărilor urinare potasice, capacitatea maximă de eliminare renală fiind de aproximativ 200 mEq/24 ore după o încărcare acută și de 350 mEq/24 ore după încărcări cronice, iar în cazul unei alimentații practic lipsită de K^+ , după cîteva zile de eliminări renale superioare aportului, atunci cînd rezervele de K^+ ale organismului au scăzut cu 20%, eliminările urinare de K^+ scad marcat, obișnuit sub 10 mEq/24 ore.

K^+ este filtrat glomerular, reabsorbit în cea mai mare parte în segmentul proximal tubular și secretat în cel distal (6). Procesele tubulare de reabsorbție și secreție s-au dovedit a fi extrem de complexe, fiind cuplate cu eliminările urinare de Na^+ și H^+ și fiind controlate de mineralocorticoizi. Încă din 1950 s-a emis ipoteza că eliminările urinare de K^+ depind în mare măsură de prezența Na^+ în lichidul din tubul distal și a aldosteronului în sînge, concentrația plasmatică a K^+ și a H^+ acționînd ca factori modulatori ai ratei de secreție tubulară, ipoteză care a fost confirmată total de cercetările ulterioare (5).

K^+ filtrează prin membrana glomerulară, avînd un *clearance* similar celui al inulinei, fapt dovedit prin puncția directă a glomerulilor superficiali la o sușă mutantă de șobolani Wistar. Zilnic filtrează glomerular aproximativ 900 mEq K^+ (cu o rată de aproximativ 0,6 mEq/min), din totalul de 3 000—3 500 mEq K^+ care se găsesc în organismul unui adult și din care numai 2% se află în lichidele extracelulare.

În tubul proximal, respectiv în cele 2/3 inițiale ale acestui segment care

pot fi explorate direct prin micropuncție, se reabsoarbe 60—70% din cantitatea totală de K^+ filtrat. Raportul concentrației K^+ în lichidul din tubul proximal față de concentrația serică a K^+ a fost găsit între 0,8—1,2, deci cele două concentrații nu diferă semnificativ. În condiții fiziologice rata reabsorbției K^+ de-a lungul tubului contort proximal este puternic cuplată cu cea a Na^+ și a apei, dar administrarea de acetazolamidă sau nefrectomia unilaterală deprimă numai reabsorbția tubulară a Na^+ , nu și pe aceea a K^+ , dovedind că transferul K^+ este reglat independent de cel al Na^+ și al apei. Perfuzia segmentelor drepte de tub proximal izolat a evidențiat de asemenea o netă reabsorbție a K^+ , dar la o rată inferioară celei din segmentul contort (fig. 37).

În ansa Henle transportul K^+ pare a fi diferit în nefronii corticali și în cei juxtamedulari. Prin micropuncții s-a arătat că în tubii distali ai nefronilor corticali ajunge doar o cantitate de K^+ de 10—15% din cea filtrată, proporție inferioară celei din segmentele terminale ale tubului contort proximal, dovadă a continuității reabsorbției K^+ și în segmentul descendent al ansei. Frațiunea de K^+ care ajunge în tubii distali este aproape independentă de variațiile excreției finale a ionului, chiar cînd acestea se modifică pînă la de 200 de ori (52). În tubii distali ai nefronilor juxtamedulari lichidul recoltat prin micropuncții s-a dovedit îmbogățit în K^+ , după ce a străbătut segmentul descendent al ansei Henle concentrația K^+ în lichidul tubular fiind uneori superioară celei filtrate și depinzînd strîns de secreția K^+ în nefronul distal. Astfel concentrația K^+ în lichidul recoltat de la capătul distal al ramurii descendente a ansei este crescută după încărcări acute sau cronice de K^+ (40) (79) și este rapid diminuată după administrarea unui diuretic care blochează

secreția de K^+ în tubii distali și colectori (amiloride) (71). Importanța secreției de K^+ în ansele Henle ale nefronilor juxtamedulari este încă neprecizată, deoarece nu se știe dacă procesul are loc și în ansele Henle ale nefronilor corticali și nici dacă K^+ secretat în lichidul ansei descendente nu se reabsoarbe înainte de a ajunge în tubii distali (27).

În tubii distali — segment tubular extrem de complex morfologic și funcțional — lichidul ajuns, probabil aproape lipsit de K^+ , se îmbogățește rapid în K^+ . Se admite că aproape întreaga cantitate de K^+ din urina finală este rezultatul activității secretorii a tubilor distali și a celor colectori, excepție făcând doar anumite situații speciale (diureza osmotică, expansiunea masivă a volumului lichidelor extracelulare, administrarea de furosemid), când cantitățile crescute de K^+ care ajung la nivelul tubului contort distal contribuie direct la excreția urinară a K^+ (27). Secreția K^+ în tubii distali, care probabil că este mai intensă în ultima parte a tubilor distali comparativ cu partea lor proximală, este influențată de numeroși factori printre care: modificările echilibrului acidobazic, anumite diuretice, modificările aportului alimentar de K^+ , corticosteroizii, administrarea unor cantități crescute de lichide și Na^+ , modificările adaptative după pierderile de parenchim renal etc.

În tubii colectori continuă să se secrete K^+ , de altfel fiind cunoscută capacitatea extinsă a tubilor renali de a secreta K^+ sub tubii distali. Tubii colectori corticali secretă K^+ , proces inhibat de amiloride și acidificare și stimulat de către DOCA (61) deși în

condiții de kaliureză maximă ei secretă K^+ . Reabsorbția K^+ în tubii colectori papilari este stimulată prin administrarea unei alimentații sărace în K^+ , dar și în Na^+ , precum și prin deshidratare.

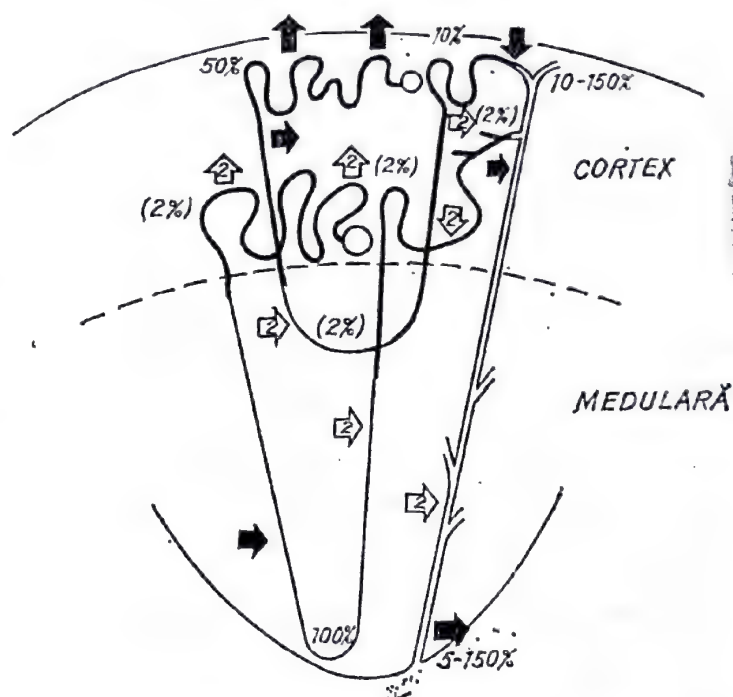


Fig. 37 — Reprezentare schematică a structurilor tubulare ale nefronilor corticali și juxtamedulari. Numerele indică (acolo unde se știe), ratele de descărcare fracțională a K^+ (în procente față de sarcina filtrată). Săgețile arată direcția transportului K^+ : reabsorbția sau secreția (după Giebisch, 1979).

Experiențele prin micropuncții la diverse niveluri ale tubului au arătat deci că K^+ este reabsorbit intens în tubul proximal și ramura ascendentă a ansei Henle și este secretat în tubii distali și colectori, întreaga cantitate de K^+ din urina finală fiind rezultatul secreției ionului în nefronul distal (30).

Mecanismele și transportul celular al K^+

Mecanismele transportului celular al K^+ sînt reprezentate de forțele electrochimice care acționează de partea luminală și de cea peritubulară a membranelor celulare tubulare. La fel ca

în alte celule, K^+ este principalul cation din celulele tubulare renale, determinările efectuate demonstrând în celulele mari ale nefronului proximal o cantitate de K^+ superioară celei din celulele nefronului distal, deși concentrația cationului în apa celulară probabil că este similară în diversele tipuri celulare. Conținutul celulelor renale în Na^+ și Cl^- este ridicat, aceasta fiind probabil o trăsătură comună a celulelor polare care prezintă un transport ionic transcelular. Pentru studiul transportului ionic în celulele tubulare s-au efectuat atât cercetări *in vitro* pe cupe de țesut renal sau pe suspensii de fragmente tubulare, cât și pe tubi izolați perfuzați *in vitro* și *in vivo*.

Transportul transcelular al electroliților și al apei în celulele tubulare renale este reglat în mare măsură de către membrana plasmatică peritubulară. În condiții obișnuite conținutul în K^+ al celulelor este mult superior celui plasmatic, iar conținutul în Na^+ și Cl^- este mult mai mic. Deoarece izotopii acestor ioni intră și ies cu ușurință în și din celule, este necesar să se admită existența unor mecanisme care măresc continuu concentrația celulară a K^+ și diminuează pe cea a Na^+ și Cl^- , mecanisme care au primit denumirea de „pompe”. Există indiscutabil o „pompă de Na^+ ”, care acționează la nivelul marginii peritubulare a tuturor celulelor renale, eliminând ionul din citoplasmă în sânge. Mecanismul intim de funcționare al pompei nu este încă elucidat, după unii autori eliminarea Na^+ ar fi strâns cuplată cu intrarea K^+ printr-un mecanism activ, funcționând cu energia eliberată de ATP și inhibat de către ouabaină, după alți autori eliminarea Na^+ ar fi selectivă, iar intrarea K^+ ar fi consecința unei diferențe de potențial care ar atrage ionul în celulă (fig. 38). Conform primei ipoteze atât Na^+ cât și K^+ ar fi transportați activ și, ca urmare a egalității

translocăției ionice, nu s-ar produce o forță electromotrică (mecanism „neutru”), în timp ce a doua ipoteză consideră mișcările K^+ pasive, consecutive unei forțe active generată de eliminarea Na^+ (mecanism „electrogenic”). De altfel conform ipotezei electroge-

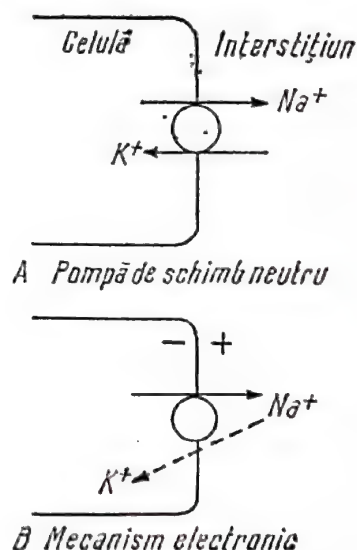


Fig. 38 — Modele de transport peritubular al cationilor în tubii renali. A. Pompă de schimb neutră, Na^+ și K^+ sînt pompați prin membrana peritubulară fără a-și pierde sarcina. Prin concentrația crescută intracelulară a K^+ se creiază o diferență de potențial chimic transmembranar. B. Na^+ este expulzat creînd o diferență de potențial electric transmembranar care atrage K^+ în celulă (după Grantham J., 1975).

nice nu trebuie admis un cuplaj obligator al Na^+ cu K^+ , deoarece și alți ioni și în special Cl^- , se pot mișca la fel ca K^+ , expulzia Cl^- , opusă pătrunderii K^+ în celule, depinzînd de permeabilitatea diferită a acestor ioni. În sfîrșit, s-a emis și o ipoteză care a încercat să încorporeze ambele pompe, postulînd că pompa cuplată Na^+-K^+ ouabain-sensibilă ar deține rol în reglarea concentrațiilor celulare ale ionului, iar cealaltă pompă ouabaininsensibilă, dar sensibilă la acid etacrinic, ar fi importantă reglînd volumul celular (27). Prin determinarea conținutului intracelular al K^+ izotopic sau chimic și a

diferenței de potențial dintre lumenul tubular și sînge, într-o stare apropiată de cea de echilibru, s-a putut determina de asemenea la nivelul diverselor segmente tubulare dacă transportul la nivelul membranelor lumi-

bil că se face pasiv. Administrarea de acetazolamidă, care inhibă transportul de H^+ prin tubul proximal, deși împiedică atât creșterea concentrației Cl^- cît și dezvoltarea de potențiale lumen-positiv, nu influențează reab-

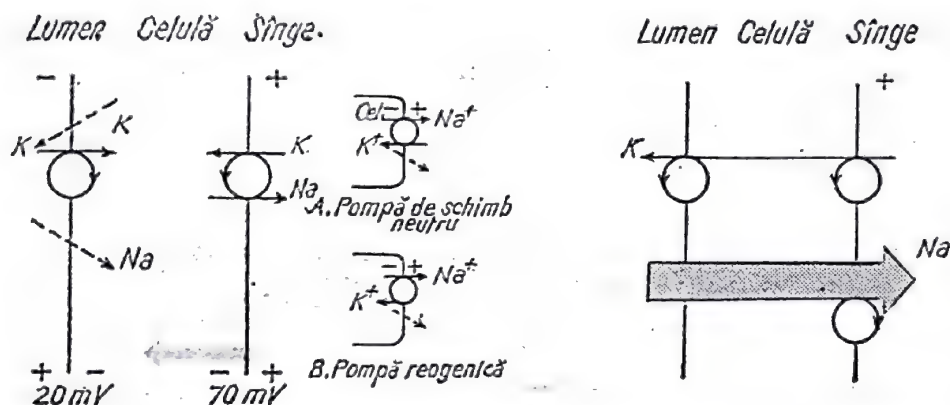


Fig. 39 — Reprezentare schematică a componentelor esențiale ale transportului tubular al Na^+ și K^+ . În stînga celulă a tubului distal, în dreapta celulă a tubului colector cortical cu pompă secretorie activă de K^+ în membrana celulară luminală (după Giebisch 1979).

nale și peritubulare se face activ sau pasiv.

Tubii proximali, în special porțiunea lor contortă, reabsorb mare parte a K^+ filtrat, dar în timpul reabsorbției nete a K^+ nu s-a evidențiat decît un minim gradient de concentrație între lichidul din tubi și sîngele din capilarele peritubulare. Segmentele inițiale ale nefronului au o rezistență transepitelială scăzută și mențin în general o diferență de potențial electric cu lumenul, care este ușor negativ la începutul tubului contort proximal și ușor pozitiv la sfîrșitul lui, probabil, și în segmentul drept (fig. 39).

S-au adus o serie de argumente pentru transportul activ al K^+ în tubul proximal. Astfel diferența potențialului electric transtubular de cîțiva mV în segmentul inițial al tubului proximal arată că reabsorbția netă a K^+ , care are loc aici contra unui gradient de potențial electric, nu poate fi decît activă, iar în segmentele terminale, în care diferența de potențial poate fi pozitivă, reabsorbția K^+ proba-

sorbția K^+ , deși se stabilește un raport subunitar între concentrația K^+ din lichidul luminal și cea din plasmă. Măsurătorile cu microelectrozi ionsensibili au arătat că raporturile activității K^+ la nivelul membranelor lumina- le și peritubulare ale celulelor tubului proximal sînt mai mari decît diferența de potențial electric măsurată și că ambele scad după perfuzia tubului proximal și a capilarelor peritubulare cu soluții conținînd ouabaină. Gradientele electrochimice care acționează la nivelul membranelor celulare ale tubilor proximali sînt schematizate în fig. 40 și arată că diferența de potențial electric, mai ales la nivelul membranei cu „margină în perie“ este mult mai mică decît diferența activității chimice opozante, suma gradientilor de potențial electrochimic opuși, dînd o forță netă de 7—18 mV care trebuie învinsă pentru ca K^+ să fie transportat din lumen în lichidul peritubular. Cu ajutorul unor microelectrozi K^+ -sensibili s-a confirmat prezența unui transport activ

al K^+ în membrana peritubulară a celulelor tubului proximal, dovadă a existenței unei pompe de schimb Na^+-K^+ . Diferența dintre potențialul de membrană și potențialul de echilibru al K^+ diminuează după administrarea de

hiperpolarizare celulară și creșterea semnificativă a activităților K^+ .

Ramura ascendentă a ansei Henle, sediul unei reabsorbții active a K^+ , are un conținut de K^+ celular similar cu cel al altor segmente ale nefronului.

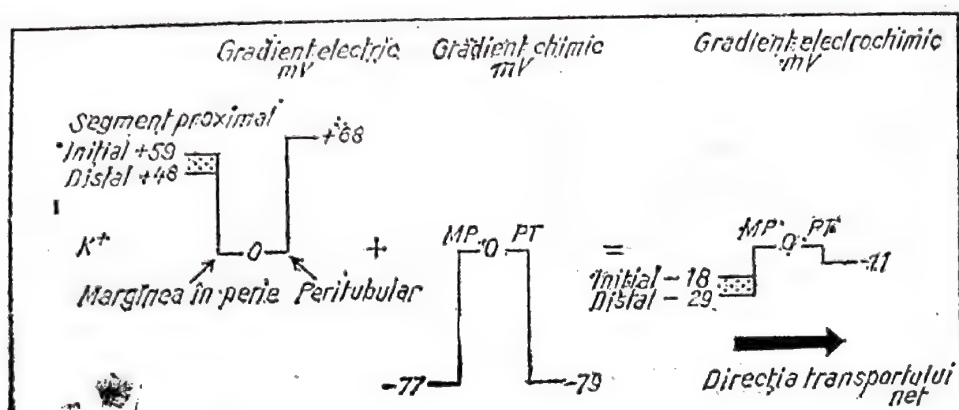


Fig. 40 — Diferențele electrochimice ale K^+ prin „marginea în perie” și membrana peritubulară a celulelor tubilor proximali. E — porțiunea precoce a tubului proximal. L — porțiunea distală a tubului proximal (după Giebisch, 1979).

ouabaină, dovedind existența unei pompe active de K^+ ouabainsensibilă în membrana celulară peritubulară.

Activitățile K^+ intracelular sînt obișnuit rapid reduse după inhibiția schimbului peritubular Na^+-K^+ , excepție făcînd situațiile în care s-a înlocuit Cl^- cu un ion mai puțin permeabil (ciclamat), sau s-a redus concentrația Na^+ atît luminal cît și peritubular, cînd are loc o reducere acută a transportului net al sodiului prin epiteliul tubular proximal fără modificări concomitente ale activităților K^+ . Din aceste constatări reiese că, cel puțin în situațiile menționate, transportul net al Na^+ nu este cuplat cu activitățile K^+ .

Variațiile pH și ale concentrației HCO_3^- extracelular influențează de asemenea potențialul membranei peritubulare și activitățile K^+ celular, acidifierea mediului extracelular (scăderea $[HCO_3^-]$) reduce potențialul celular peritubular și activitățile celulare ale K^+ , iar creșterea $[HCO_3^-]$ produce

Deși potențialul electric al acestui segment nu poate fi măsurat *in vivo*, există dovezi că ar fi orientat lumen-positiv, din cauza transportului activ al Cl^- din lumen în sînge. De aceea, apare probabil că la acest nivel K^+ se reabsoarbe pasiv, din cauza potențialului electric rezultat prin transportul activ al Cl^- . Transportul K^+ în ramura ascendentă a ansei nu este corelat cu cel al Na^+ sau al H^+ .

Tubii distali și colectori sînt sediul atît al secreției cît și al reabsorbției K^+ , transportul net al K^+ în acest segment complex al nefronului reprezentînd un echilibru între reabsorbția activă și secreția pasivă, în condiții fiziologice predominînd net secreția.

Reabsorbția activă a K^+ are loc la nivelul membranei celulare peritubulare, în condițiile unei diferențe de potențial electric lumen-negativ. Determinările diferenței de potențial transtubular efectuate la șobolani au arătat valori mai scăzute în segmentul inițial (aproximativ 10 mV lumen-negativ) față de segmentul dis-

tal (aproximativ 50 mV) și oarecum similare cu cele înregistrate în tubii colectori izolați perfuzați, care uneori depășesc chiar 70 mV lumen-negativ. Absorbția activă a K^+ este legată cu expulzia activă a Na^+ , printr-un cuplaj de tip unu la unu (electroneutru), sau printr-un schimb cationic mai mare (electrogenic) și depinde de o ATP-ază Na^+-K^+ sensibilă la ouabaină, localizată în membrana bazolaterală, a cărei activitate crește rapid în celulele tubilor distali și colectori după creșterea cronică a aportului alimentar de K^+ . Reabsorbția tubulară de K^+ este stimulată de administrări acute sau cronice de K^+ , corticosteroizi și alcaloza metabolică, în schimb, este diminuată de acidoza metabolică și de hipokaliemie. Deci reabsorbția peritubulară a K^+ este influențată de toți principalii factori care controlează în final excreția K^+ . Secreția de K^+ este localizată mai ales în ultima jumătate a tubului distal și pare a fi produsă de celulele principale care prezintă creșteri ale suprafeței bazolaterale ca urmare a stimulării secreției de K^+ .

Membrana celulară luminală este caracterizată printr-o diferență de potențial mai mică decât cea a membranei peritubulare, ceea ce are ca urmare o mișcare pasivă a K^+ din celule în lumenul tubular. Importanța modificărilor potențialului electric asupra transportului tubular distal al K^+ este dovedită de creșterea secreției de K^+ pe măsură ce potențialul luminal devine mai negativ, precum și de faptul că amiloridul, unul din diureticele kaliopenice, poate opri secreția K^+ prin reducerea diferenței de potențial transepitelial. Membrana celulară luminală este sediul intrării Na^+ în celulele tubului distal, iar creșterea descărcării de Na^+ și lichide în tubul distal poate accelera reabsorbția de K^+ prin membrana luminală, explicând faptul că secreția de K^+ crește intens prin stimularea descărcării de lichide în tubul distal. Saturarea secreției transepiteliale

de K^+ poate fi demonstrată numai atunci când este constant fluxul luminal și este crescută concentrația peritubulară a K^+ , dar nu și când crește rata fluxului de-a lungul tubului distal. De aceea secreția tubulară distală este frecvent limitată de flux și crește cu descărcarea de lichide în tubul distal (diureză osmotică, expansiunea volumului lichidelor extracelulare, administrarea de diuretice ale „ansei“), prin faptul că descărcarea crescută de Na^+ în tubul distal este adesea urmată de o reabsorbție crescută de Na^+ , concomitent cu un schimb peritubular Na^+-K^+ . Dar este posibil ca în timpul ratei crescute a fluxului să scadă concentrația K^+ în lumen, măbind gradientul transmembranar al K^+ prin membrana luminală și astfel augmentind forțele care controlează transferul pasiv al K^+ din celule în lumenul tubular.

Transferul K^+ din celula tubulară distală în lumen este contracarat de capacitatea membranei luminală de a reabsorbi K^+ , demonstrabilă mai ales când este suprimată secreția de K^+ de-a lungul tubului, sau este înlocuită cu o reabsorbție netă, ca de exemplu în timpul restricției aportului alimentar de K^+ . Cercetări recente, în care s-a măsurat activitatea K^+ în celulele tubulare distale atunci când acestea resorbeau sau secretau K^+ , au arătat că activitatea pompei de K^+ din membrana luminală era crescută în condițiile conservării maxime a K^+ și scăzută când era stimulată secreția de K^+ , situație în care K^+ se apropia de echilibru prin membrana luminală și dispărea diferența dintre potențialul de echilibru al K^+ și diferența de potențial electric. Cu alte cuvinte, odată cu creșterea ratei secreției de K^+ încetează pomparea K^+ din lumenul tubular și diminuează brusc forța care se opune pasiv transferului de K^+ în lumen.

Transportul și excreția finală a K^+ sint modulate de o serie de factori

hormonali și umorali, dintre care vor fi menționați cei mai importanți.

— *Hormonii adrenocorticali*, atât glucocorticoizii cât mai ales mineralocorticoizii, influențează puternic eliminările urinare de K^+ . Glucocorticoizii produc acest efect indirect, contribuind prin efectul lor catabolic celular la descărcarea în lichidele extracelulare a unor cantități crescute de K^+ , iar mineralocorticoizii acționează direct asupra mecanismului secretor din tubii distali, efect independent de cel exercitat asupra reabsorbției Na^+ . Acțiunea kaliuretică a mineralocorticoizilor necesită prezența unor mari cantități de Na^+ în lumenul tubular (în tubii colectori concentrația Na^+ este necesar să fie de cel puțin 15 mEq/l pentru ca secreția de K^+ să aibă loc la o rată normală). În deplețiile sodate, ca urmare a scăderii concentrației Na^+ în lumen, excreția renală de K^+ scade net, deoarece K^+ secretat în segmentul cortical al tubilor distali este reabsorbit prin retrodifuziune în tubii colectori.

Mecanismul prin care acționează aldosteronul asupra celulelor tubulare se admite că ar consta în intrarea hormonului în citoplasmă, unde se unește cu o proteină-receptor și stimulează sinteza nucleară a unui mRNA ADN-dependent. Acesta stimulează sinteza uneia sau a mai multor proteine ribosomale care măresc permeabilitatea membranei apicale pentru Na^+ , crescând astfel aportul de Na^+ pentru sediile de transport activ pe marginea dinspre capilar a celulei, și măresc direct rata pompării Na^+ , precum și aportul de substraturi metabolice pentru pompa electrolitică.

— *Variațiile volumului lichidelor extracelulare și echilibrul Na^+* influențează de asemenea excreția urinară a K^+ . Expandarea volumului extracelular prin perfuzia unei soluții saline diminuează reabsorbția aproape a tuturor electroliților din lichidul din tubul proximal, inclusiv a K^+ , iar contracția

acestui sector lichidian exercită efecte inverse asupra reabsorbției electroliților din tubul distal. Creșterea eliminărilor nete de K^+ în expansiunile volemice nu este rezultatul diminuării reabsorbției, cu toate că are loc o creștere a retrodifuziunii K^+ și a cantității de K^+ din lichidul care părăsește tubul proximal și care va fi reabsorbită total în ansa Henle, ci a creșterii secreției K^+ în segmentele distale ale nefronului, datorită fluxului accelerat de lichid prin acest segment, creșterii diferenței de potențial electric trans-tubular consecutiv descărcării de Na^+ și a activării secreției active de K^+ .

— *Variațiile capitalului de K^+ și al potasemiei* reprezintă un alt factor modulant al excreției urinare de K^+ . În diminuările aportului alimentar de K^+ rinichiul conservă K^+ , nu prin modificări ale procesului de reabsorbție în nefronul proximal, ci prin continuarea procesului și în segmentul distal, probabil o reabsorbție activă, deoarece diferența de potențial transmembranar rămâne lumen-negativă față de sânge. În situații inverse, când este necesar a se elimina cantități crescute, ca urmare a unui aport crescut sau în insuficiența renală cronică prin creșterea sarcinii de K^+ a fiecărui nefron intact, excreția renală a ionului crește, nu prin modificarea reabsorbției în tubul proximal și ansa Henle, ci prin creșterea secreției în segmentul distal.

— *Dezechilibrele acido-bazice* afectează excreția urinară de K^+ datorită corelațiilor cu excreția H^+ . S-a arătat că administrarea de săruri de K^+ scade rata excreției H^+ și deplețiile de K^+ stimulează excreția de H^+ , iar alcaloza sistemică mărește pierderile urinare de K^+ și acidoza le scade. Aceste constatări au dus la ipoteza unei eventuale competiții între cei doi ioni pentru eliminarea renală. Micropuncțiile au demonstrat că nu poate fi vorba de o competiție pentru

secreție în sensul unui transport mediat de un căraș. Compararea secreției de H^+ și de K^+ în tubii distali într-o serie de tulburări ale echilibrului acido-bazic a arătat variații paralele, dar rata secreției H^+ depinde de cantitatea de HCO_3^- prezentă în urina din segmentul distal și, ca urmare, deși relația dintre concentrația urinară a H^+ și secreția netă a K^+ poate fi reciprocă, de fapt H^+ se secretă distal mai intens în alcalurie decât în acidurie. Excreția corelată a K^+ și a H^+ depinde în cea mai mare parte de concentrația acestor ioni în celulele epiteliale renale, în alcalozele acute, respiratorii sau metabolice, K^+ intră din mediul extracelular în celule, fiind mai accesibil pentru transportul în urină, în timp ce în acidozele acute, respiratorii sau metabolice, este stimulată ieșirea K^+ din celule și deci secreția K^+ scade. În tulburările cronice ale echilibrului acido-bazic alterarea mecanismelor de transport este mai complexă. Astfel în alcalozele metabolice cronice cu depleție potasică există o excreție paradoxală de H^+ , dar în aceste condiții atât pH intracelular cât și concentrația K^+ fiind scăzute, nu mai este posibilă o singură explicație pentru creșterea excreției urinare atât a H^+ cât și a K^+ . O situație similară este observată în acidozele cronice respiratorii sau metabolice, în care este crescută excreția de K^+ (a se vedea și capitolul „Funcțiile renale în menținerea homeostaziei acido-bazice”).

Fiziopatologia excreției K^+

Rinichii dețin un rol extrem de important în homeostazia K^+ , având posibilitatea de a excreta cantități variabile în funcție de necesitățile organismului și astfel putând modera, în anumite limite, tendințele de modificare a kaliemiei care apar în numeroase stări patologice. De aceea alterarea funcțiilor renale, cu modificări

concomitente ale excreției urinare de K^+ , este urmată de grave repercusiuni asupra homeostaziei K^+ și, la rândul lor, tulburările homeostaziei K^+ se repercută asupra funcționalității renale.

Deplețiile de K^+

Deplețiile de K^+ sînt consecința aportului insuficient și mai ales a pierderilor digestive și mai rar a pierderilor urinare crescute, ca urmare a lezării primare tubulare sau a afectării secundare tubulare în cursul unor afecțiuni extrarenale. Dintre cauzele renale de depleție potasică menționăm:

— Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn) și mai ales hiperaldosteronismele secundare (sindromul nefrotic, cirozele edematoase, insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunile arteriale renale sau esențiale, sindromul Bartter etc.), caracterizate prin pierderi urinare exagerate datorită efectului tubular al cantităților crescute de aldosteron.

— Hiperadrenocorticismul din maladia Cushing, sau consecutiv administrării unor mari cantități de hormoni hipofizo-corticosuprarenalieni, precum și o serie de agresiuni care se însoțesc de descărcări de corticoizi suprarenali (stări de șoc de diverse etiologii, deshidratări, hipoxie, acidoze metabolice severe, inanție etc.) produc depleții de K^+ , deoarece K^+ se descarcă din celule în mari cantități în mediul extracelular și de aici se pierde prin urină.

— Insuficiența renală acută în stadiul poliuric și orice poliurie funcțională sau organică pot determina depleții potasice, dacă pierderile de potasiu sînt intense și mai ales prelungite.

— Nefritele ascendente în insuficiența renală cronică, pielonefritele cronice, glomerulonefritele cronice pot ajunge la depleție potasică prin aport alimentar sărac în K^+ , pierderi digestive și mai ales pierderi renale de K^+ , asociate frecvent cu cele de Na^+ .

— Administrarea îndelungată de diuretice poate de asemenea produce depleție potasică, mai ales prin stimularea secreției (datorită în special creșterii fluxului urinar deoarece în tubul distal echilibrarea transtubulară a acestui ion se face foarte rapid), dar unele diuretice și prin diminuarea reabsorbției. Astfel inhibitorii carboanhidrazei (acetazolamida) măresc mult excreția urinară de K^+ (și HCO_3^-), nu prin modificarea reabsorbției în tubul proximal, ci prin stimularea intensă a secreției ionului în nefronul distal. Acest efect este rezultatul a două mecanisme și anume: creșterea fluxului distal de HCO_3^- , ion puțin reabsorbit la acest nivel, care hiperpolarizează nefronul și mărește fluxul urinar, și inhibiția secreției de H^+ de către celulele tubulare distale, care produce hiperpolarizare transtubulară stimulând transportul pasiv al K^+ din celule în lichidul tubular. Tiazidele influențează puternic excreția urinară de K^+ , atât pentru că sînt și ele inhibitoare ale anhidrazei carbonice, cît și deoarece cresc fluxul urinar prin nefronul distal. Furosemidul și acidul etacrinic inhibă puternic reabsorbția în ramura ascendentă a ansei, și mai slab în tubul proximal, prin alterarea reabsorbției active a Cl^- . Diureticele osmotice (manitol, uree etc.) stimulează secreția K^+ în nefronul distal datorită creșterii fluxului urinar, iar anionii impermeanți (sulfat, fosfat, hipurat, ferocianat etc.) diminuează reabsorbția K^+ în ramura ascendentă a ansei Henle și stimulează secreția ionului în nefronul distal prin accelerarea fluxului urinar. Efectele kaliurice ale multor diuretice sînt periculoase la pacienții în depleție K^+ , denutriți, cardiaci, cirofici etc., la care vor fi administrate cu multă prudență.

— Tulburările echilibrului acidobazic pot de asemenea să modifice excreția urinară de K^+ , din cauza relațiilor excreției K^+ și H^+ . Se știe de mult că alcaloza metabolică (regimul

vegetarian) stimulează excreția urinară de K^+ , iar acidoza are efect invers. Prin micropuncții s-a precizat că secrețiile tubulare de K^+ și H^+ evoluează paralel și depind în mare parte de concentrația ionilor respectivi în celulele tubulare: în alcaloza acută, respiratorie sau metabolică, K^+ din mediul extracelular intră în celule și de aici poate fi mai ușor transportat în lumenul tubular. În schimb, în alcalozele cronice cu depleție potasică există o excreție paradoxală acidă în prezența unei alcaloze extracelulare. Deoarece în aceste condiții concentrațiile intracelulare atât ale K^+ cît și ale H^+ sînt reduse, este clar că nu mai poate fi o singură explicație pentru creșterea excreției renale atât a K^+ cît și a H^+ .

Acidozele produc de asemenea depleții potasice, cele mai frecvente fiind acidoza diabetică și acidozele tubulare renale. În acidoza diabetică eliminările urinare crescute de H^+ se fac împreună cu cationii ficși, între care și K^+ . În schimb, în acidozele renale sarcina de H^+ de eliminat nu este mai mare decît obișnuit, dar capacitatea rinichiului lezat de a excreta H^+ impune o eliminare crescută și de cationi ficși care însoțesc anionii neresorbiți.

— Sindromul de Toni-Debré-Fanconi este o tubulopatie complexă caracterizată prin defecte tubulare multiple, în care concomitent cu glucozuria, fosfaturia și aminoaciduria, se produc și pierderi de K^+ . Nu s-a precizat încă dacă aceste pierderi sînt rezultatul diminuării reabsorbției, al stimulării secreției sau al ambelor mecanisme.

— Acidoza hipercloremică secundară (oxaloză, hipercalemie cu nefrocalcinoză, mieloame, paraproteinemii etc.), în care tubii sînt lipsiți sau au pierdut capacitatea de a secreta H^+ , se însoțesc și de pierderi urinare crescute de K^+ și Na^+ .

În condițiile unor depleții potasice rinichiul reacționează diminuînd prompt eliminările urinare de K^+ și încercînd astfel să conserve K^+ . Sarcina filtrată

de K^+ scade ca urmare a hipokaliemiei, dar mai ales se modifică raportul dintre reabsorbția și secreția tubulară. În ramura ascendentă a ansei Henle reabsorbția K^+ se face normal și de aceea în partea inițială a tubului distal ajunge o sarcină crescută de K^+ , dar aici are loc o reabsorbție activă intensă a ionului, care are ca rezultat scăderea excreției potasice în urina finală. În cazul unui aport insuficient prelungit de K^+ , după câteva zile sau săptămâni de eliminări potasice urinare superioare aportului, se ajunge la eliminări minime sub 10 mEq/24 ore.

Deplețiile cronice de K^+ , pe lângă alte multiple tulburări, mai ales neuromusculare și cardiace, produc și alterări morfofuncționale renale, cunoscute sub denumirea de *nefropatia kaliopenică*, caracterizată prin diminuarea ratei filtrării glomerulare din cauza hipotensiunii sistemice, poliurie cu hipostenurie consecutivă dereglării mecanismelor de concentrare a urinei și alcaloză metabolică, deoarece în lipsa K^+ se pierde o cantitate crescută de H^+ și în schimb se reabsoarbe HCO_3^- . Nefropatia kaliopenică se instalează uneori după câteva săptămâni, alteori după câteva luni sau ani de depleție potasică și este reversibilă prin corectarea deficitului de K^+ . Cercetările morfopatologice au precizat că la om, inconstant, depleția potasică produce vacuolizarea celulelor tubulare, mai accentuată în tubii proximali, dar prezentă și în tubii contorți distali. Leziunea este reversibilă, cel puțin în primele stadii de depleție potasică, iar dovezile aduse că ar putea evolua spre producerea de leziuni ireversibile (fibroză interstițială, cicatrice, atrofie etc.), nu sînt convingătoare, leziunile observate fiind probabil datorate pielonefritei cronice.

Leziunile renale produse de depleția de potasiu la animalele de laborator sînt specifice și diferă de cele obser-

vate la om. La șobolan leziunile principale sînt prezente în zona medulară și constau în acumularea intracitoplasmatică de picături sau granule în celulele tubilor colectori și ale canalelor papilare și hiperplazia și tumefierea celulelor epiteliale ale tubilor colectori din medulara externă. În funcție de gravitatea și durata depleției potasice, se constată că tubii se dilată, iau un aspect chistic, apare fibroză interstițială și persistă incapacitatea concentrării urinei. Nu s-a precizat dacă la om cicatricile corticale, scleroza glomerulară și atrofia tubulară și fibroza interstițială au un mecanism similar de producere, deși pare mai probabil ca aceste leziuni să fie consecința pielonefritei cronice, frecvent prezentă la acești bolnavi.

Încărcarea cu K^+

Încărcarea cu K^+ este foarte greu de realizat datorită capacității crescute a rinichiului normal de a excreta cantități de K^+ mult superioare celor fiziologice (50—100 mEq/24 ore). Cercetările experimentale au precizat că după o încărcare acută cu K^+ capacitatea maximă de excreție urinară a K^+ crește la 200 mEq/24 ore, iar în cazul încărcărilor cronice poate ajunge pînă la 350 mEq/24 ore. Alterările excreției de K^+ pot fi consecința supraîncărcării potasice printr-un aport exagerat, sau a incapacității rinichiului insuficient de a excreta cantitățile obișnuite de K^+ . Cauza principală care limitează excreția urinară de K^+ este diminuarea perfuziei renale prin diverse cauze: depleție salină, scăderea debitului cardiac, insuficiența corticosuprarenaliană, afecțiuni renale acute sau cronice asociate cu scăderea ratei filtrării glomerulare. În aceste diverse condiții situația este mai gravă și potasemia urcă rapid la niveluri periculoase în special pentru activitatea cardiacă, atunci cînd alterările capacității de excreție renală a K^+ co-

există cu eliberarea unor cantități crescute de K^+ din țesuturile lezate sau în suferință metabolică (traumatizate, infectate, ischemice etc.). De exemplu în cazul inanției un adult pierde zilnic aproximativ 50 g proteine, concomitent cu 240 ml lichide intracelulare cu 36 mmoli K^+ , care se descarcă în lichidele extracelulare, reprezentând o creștere cu aproximativ 50% a volumului acestui sector. În cazul unor agresiuni acute severe cu distrugerii mari de țesuturi descărcările de K^+ sînt mult mai mari.

Rinichiul normal răspunde la o supraîncărcare cu K^+ a organismului prin stimularea excreției urinare a ionului, fără modificări importante ale reabsorbției în nefronul proximal, dar prin creșterea secreției în nefronul distal. În încărcările acute cu K^+ creșterea secreției ionului are loc în special în tubii distali, iar în cazul unor încărcări potasice cronice, tubii distali fiind hiperpolarizați, este stimulată intrarea pasivă a K^+ în lumen, în ambele situații contribuția tubilor colectori fiind minimă. Încărcarea acută cu K^+ la animale normale încărcate cronic cu K^+ mărește net secreția potasică în tubii distali și mai puțin în cei colectori, în timp ce la animalele cu masă nefronică redusă, crește masiv secreția de K^+ în tubii colectori. Din aceste constatări reiese rolul deosebit de important al nefronului distal în reglarea echilibrului K^+ și în prevenirea creșterilor periculoase ale potasemiei în cazul unor încărcări acute sau cronice cu K^+ .

Reabsorbția calciului, fosfatului și magneziului

Acești 3 ioni bivalenți cu roluri fundamentale în organism sînt studiați împreună, deoarece se condiționează reciproc la cele mai multe etape metabolice, atît în condiții fiziologice cît și în diverse stări patologice. Cea mai

mare parte a acestor ioni se află depusă în schelet, sub forma unor diverse săruri, constituind componenta minerală care conferă rezistență și stabilitate oaselor. Din cantitatea totală existentă în organismul unui adult, în sistemul osos se află depozitat 99% din calciu, 85% din fosfat și 50% din magneziu, reprezentînd respectiv 1,9% 1% și 0,05% din greutatea corporală. O cotă minimă, dar de importanță funcțională majoră, se află sub formă ionizată (Ca^{2+} , PO_4H^{2-} și Mg^{2+}) atît în celule cît și în umori și intervine în procese fundamentale (contractia musculaturii netede și striate, inclusiv a miocardului, transmiterea nervoasă, coagularea sîngelui etc.). Cota ionizată este menținută cu variații mici prin activitatea unor mecanisme de reglare extrem de sensibile și eficiente, care reglează permanent echilibrul dinamic dintre cele 3 etape principale ale homeostaziei acestor ioni: absorbția intestinală, depozitarea—mobilizarea din sistemul osos și eliminarea intestinală și renală. Rinichiul deține roluri extrem de importante în homeostazia acestor ioni prin capacitatea pe care o are de a modifica excreția lor în funcție de necesitățile organismului.

Calciul

Calciul se găsește în plasmă în concentrație medie de 10 mg/100 ml (8,5—10,5 mg/100 ml sau 2—2,5 mM/l), din care aproximativ 50% sub formă ionizată, 40% legat de proteinele serice, în special de albumină și 5—10% complexat cu citrat și cu alți anioni organici (bicarbonat, aminoacizi etc.). Cota de calciu legată de proteinele plasmatice reprezintă o rezervă labilă de Ca^{2+} și depinde în mare măsură de nivelul proteinemiei (albuminemiei) și de capacitatea proteinelor de a fixa calciu, la rîndul ei condiționată de pH (acidoza crește fracțiunea ionizată, iar alcaloza o diminuează) și de natremie, scăderile natremiei sub 120 mEq/l,

mărind cota de calciu legat de proteine, produc o ușoară hipercalcemie, iar creșterile peste 155 mEq/l, scăzând calciul legat de proteine, produc o ușoară hipocalcemie, în ambele situații nefiind modificată concentrația Ca^{2+} .

La nivel glomerular are loc ultrafiltrarea nu numai a Ca^{2+} , ($1,34 \pm 0,04$ mmoli/l), dar și a calciului complexat ($0,17 \pm 0,02$ mmoli/l) și de aceea proporția calciului plasmatic ultrafiltrat ajunge la 60–70% din calcemia totală. La un adult normal, având o RFG de 125 ml/min, ultrafiltrează aproximativ 3 mg calciu/l, sau 360 $\mu\text{Eq/min}$, deci 518 mEq/24 ore (11 000 mg), iar excreția urinară zilnică de calciu nu depășește 5–10 mEq, ceea ce reprezintă 0,5–1% din cantitatea totală ultrafiltrată. Sarcina filtrată, de câteva ori mai mare decât conținutul în calciu al lichidelor extracelulare, reabsorbția a 99% din cantitatea ultrafiltrată și raportul subunitar calciu în lichidul tubular/calciu plasmatic, deși gradientul electric transtubular ar trebui să ducă la concentrare mai mare a calciului în urină, dovedesc existența unor mecanisme active extrem de eficiente care asigură transportul calciului ultrafiltrat. Aceste mecanisme sînt controlate de numeroși factori hormonal și nonhormonal care asigură excreții adecvate urinare de calciu în condiții fiziologice (fig. 41).

Prin micropuncții efectuate pe rinichiul de șobolan s-a precizat că 50–55% din calciul ultrafiltrat se reabsorbe în tubul proximal, 20–30% în ansa Henle, 10–15% în tubul distal și 2–8% în canalele colectoare. Concentrația calciului în lichidul din tubii proximali și ansa Henle nu se modifică, dovedind că la acest nivel reabsorbția calciului, similar celei a Na^+ , se face în aceeași proporție cu reabsorbția apei. S-a demonstrat un gradient de concentrație a calciului în creștere de la cortex spre medulară,

consecință, probabil, a reabsorbției active a calciului în ramura ascendentă a ansei și sechestrării lui în interstițiul medularei prin mecanismul contracurent. Procesul de reabsorbție a calciului continuă intens și în nefronul distal.

Reabsorbția tubulară a calciului se face prin mecanisme active, deși nu se poate exclude și o reabsorbție pasivă. S-au adus numeroase dovezi pentru existența unor mecanisme de reabsorbție activă, atât în tubii proximali, cât și în cei distali. Dovedirea unor sedii similare de reabsorbție a Ca^{2+} și Mg^{2+} , precum și unele corelații între excrețiile acestor ioni au permis presupunerea că reabsorbția lor s-ar face de către un mecanism comun și, deoarece reabsorbția Mg^{2+} este limitată de T_m , s-a emis ipoteza că ar exista și o capacitate maximă de reabsorbție a calciului, care nu a fost însă dovedită experimental.

Numeroși factori nonhormonal și hormonal influențează reabsorbția tubulară a calciului, putînd modifica excreția sa urinară — calciuria

Excreția Na^+ este similară cu cea a calciului de-a lungul nefronului, cu oarecare diferențe în cele două segmente ale ansei Henle. Perfuzia unei soluții de NaCl mărește excreția urinară a calciului, *clearance*-ul celor doi ioni fiind apropiat de 1, în condițiile unor ample variații ale *clearance*-urilor Na^+ (88). Paralelismul *clearance*-urilor Na^+ și Ca^{2+} se menține și atunci cînd se modifică reabsorbția Na^+ în tubul proximal și ansa Henle, prin creșterea acută a RFG, administrarea de vasodilatatoare, inhibarea reabsorbției Na^+ (acetazolamidă, parathormon, perfuzia unei soluții saline etc.). Distal de ansa Henle excreția celor doi ioni este reglată separat. Astfel după administrarea unor diuretice de ansă (furosemid, acid etacrinic) calciuria crește mai mult decît natriureza și, deoarece aceste droguri exercită efecte inhibitoare similare asupra reabsorb-

ției celor doi ioni în ansa Henle, diferențele menționate sînt atribuite disocierii reabsorbției lor în nefronul distal; de asemenea aldosteronul, care activează reabsorbția Na^+ distal de ansa Henle, nu influențează reabsorb-

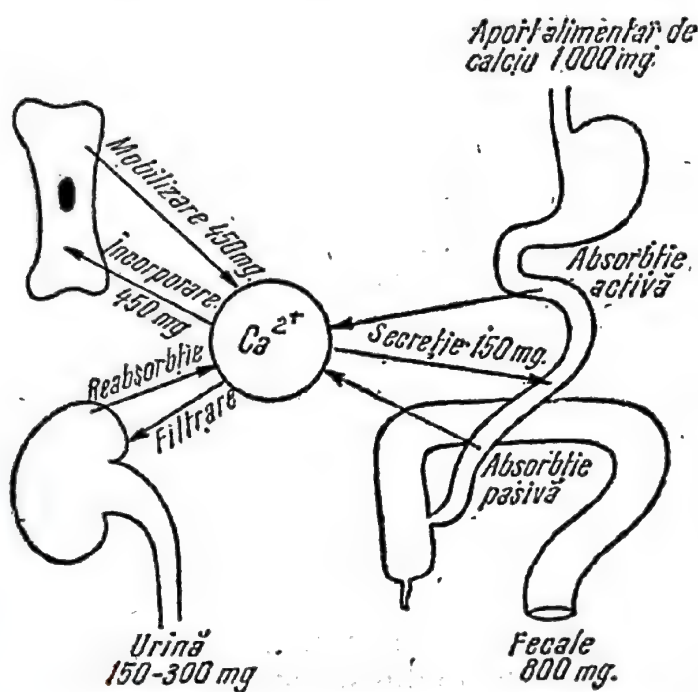


Fig. 41 — Schema metabolismului calciului

ția Ca^{2+} . Aceste rezultate dovedesc că în tubul proximal și ansa Henle transportul Na^+ și al Ca^{2+} este paralel, iar în segmentele distale ale nefronului reabsorbția celor doi ioni se disociază, fiind controlată de mecanisme diferite. Corelațiile dintre excrețiile urinare ale Ca^{2+} și Na^+ , care reflectă probabil o reabsorbție fracțională similară de-a lungul nefronului, sînt modificate în anumite condiții printre care: eliminarea în urină a unor mari cantități de anioni neresorbabili care se combină cu calciu (sulfati etc.) mărește mai mult *clearance*-ul calciului decît al sodiului (88), perfuzia de fosfat în timpul expansiunii volumului lichidelor extracelulare prin soluții saline mărește reabsorbția tubulară a calciului, independent de modificările activității parathormonului și de hipocal-

cemie (15), carența de calciu determinată de o dietă hipocalcică și perfuzii de soluții saline repetate scade fracțiunea de calciu excretată din cea filtrată, mai mult decît pe cea de Na^+ , prin declanșarea unui mecanism care mărește preferențial absorbția Ca^{2+} , față de cea a Na^+ (13). Corelațiile $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ depind și de durata perfuziei saline și amplitudinea diurezei sodate, *clearance*-ul calciului, egal în prima oră cu cel al Na^+ , scade aproape la jumătate în ora a doua și continuă să scadă după perfuzii mai lungi, prin inhibiția reabsorbției Na^+ în tubii distali (2).

Alterările concentrației plasmatice a Ca^{2+} , Mg^{2+} și PO_4H^{2-} modifică de asemenea nivelul calciuriei. Creșterea calcemiei mărește sarcina filtrată de calciu și calciuria. Deși în timpul unei perfuzii cu calciu cantitatea absolută de calciu resorbită în timpul hipercalcemiei este mai mare decît cea reabsorbită în condiții de normocalcemie, fracțiunea reabsorbită din totalul filtrat este mai mică, din cauza inhibării secreției de PTH. Hipercalcemia inhibă de asemenea reabsorbția Na^+ în nefronul proximal și distal printr-un efect direct, sau poate prin competiție între Ca^{2+} și Na^+ pentru un sistem comun de transport. Hipercalcemia mărește excreția rinărită atît a Ca^{2+} cît și a Na^+ , dar relațiile dintre *clearance*-urile lor sînt diferite de cele produse prin perfuzia salină, excreția Ca^{2+} depășind cu mult pe cea a Na^+ . Hipermagneziemia produsă printr-o perfuzie de săruri de Mg^{2+} , mărește excreția urinară de Ca^{2+} și Na^+ prin efect asupra tubului proximal, prin inhibarea secreției de PTH și printr-o competiție între Mg^{2+} , Ca^{2+} și Na^+ pentru un mecanism comun de reabsorbție. Încărcarea orală sau i.v. cu fosfați diminuează excreția urinară de

calciu, dar dacă se perfuzează mari cantități de fosfați calciuria crește prin formarea de complexe solubile de calciufosfat, dar și prin natriureză, sau prin pierderea urinară obligatorie de cationi, secundară fosfatului filtrat în mari cantități și care acționează ca un anion neresorbabil. Mecanismul influenței încărcării cu fosfați asupra excreției urinare de calciu nu este cunoscut, dar faptul că scăderea calciuriei este evidentă numai după 90—120 minute de la începutul perfuziei dovedește că mecanismul renal sau extrarenal implică etape sau reacții intermediare.

Modificările presiunii de perfuzie renală influențează de asemenea eliminările urinare de calciu. Vasodilatația obținută prin injecția în artera renală de acetilcolină sau bradikinină mărește excreția renală de Ca^{2+} și Na^+ , indiferent de modificările sarcinii filtrate. Aceste modificări sunt atribuite reabsorbției de lichide din tubul proximal, indusă de schimbarea echilibrului forțelor Starling în capilarele peritubulare, dar probabil că mai intervine și inhibiția reabsorbției în segmentele distale ale nefronului. Creșterea acută a RFG cu 20—30% prin administrarea de proteine, dexametazonă sau dopamină, neînsoțită de expansiunea volumului lichidelor extracelulare, este urmată de reabsorbția a 97—98% din sarcina crescută de Ca^{2+} , dovadă a existenței unui echilibru glomerulotubular pentru calciu, dar creșterile cronice ale RFG pot duce la pierderi semnificative de calciu. Scăderile ușoare ale RFG din timpul efortului fizic au ca urmare diminuarea sarcinii filtrate de Ca^{2+} și Na^+ și scăderea excreției lor urinare. Creșterea volumului lichidelor extracelulare prin perfuzia de soluții saline stimulează excreția urinară de Ca^{2+} și Na^+ , iar expansiunea obținută prin perfuzia unei soluții de albumină mărește doar natriureza nu și calcemia, dovadă că nefronul distal poate să crească reabsorbția

calciului atunci când primește o cantitate crescută de calciu din segmentele proximale.

Diureticele, concomitent cu modificările excreției urinare de Na^+ , influențează și calciuria, variabil în funcție de sediul lor de acțiune. Astfel diureticele osmotice (manitol, sucroză, uree), care exercită acțiunea inhibitoare asupra transportului apei în tubul proximal și acțiune natriuretică predominant în ansa Henle, măresc paralel excreția urinară de Ca^{2+} și Na^+ . Diureza osmotică inhibă reabsorbția tubulară a calciului, probabil ca urmare a scăderii concentrației ionului în lichidul tubular din cauza inhibiției mai mari a reabsorbției apei decât a Na^+ în tubul proximal. Diureticele mercuriale, furosemidul și acidul etacrinic inhibă transportul substanțelor dizolvate, mai ales în ramura ascendentă a ansei Henle și produc o creștere marcată a excreției urinare de Na^+ și Ca^{2+} , cu creștere comparativ mai mare a *clearance*-ului Ca^{2+} decât al Na^+ , dovadă că Na^+ este reabsorbit și în segmentele tubulare distale. Diureticele benzotiazidice administrate pe durată scurtă măresc mai mult excreția Na^+ decât a Ca^{2+} , acționând în special la nivelul începutului nefronului distal, unde mecanismele de transport ale celor doi ioni sunt independente, iar administrate pe perioade mai lungi diminuează calciuria prin intervenția a cel puțin două mecanisme și anume: contracția volumului lichidelor extracelulare, care stimulează reabsorbția atât a Ca^{2+} cât și a Na^+ în tubul proximal și potențarea efectelor parathormonului la nivelul tubului distal, probabil prin inhibarea fosfodiesterazei, enzimă care accelerează degradarea cAMP. Acetazolamida, diuretic care mărește excreția de Na^+ prin inhibarea carboanhidrazei din celulele tubulare — enzimă care furnizează permanent H^+ necesari schimburilor cu Na^+ , prin disocierea H_2CO_3 —, nu influențează excreția urinară a Ca^{2+} , dovedind că reabsorbția Na^+ , care

este cuplată cu schimburile $\text{Na}^+\text{-H}^+$, nu este corelată și cu transportul Ca^{2+} . În același sens pledează și faptul că diureza sodică produsă prin perfuzia de săruri de K^+ , care inhibă schimburile $\text{Na}^+\text{-H}^+$ prin alcaloză intracelulară, nu mărește eliminările de Ca^{2+} în timpul natriurezei.

Glucozizii cardiotonici (ouabaina, digoxina) perfuzați în artera renală măresc *clearance*-ul Ca^{2+} mai mult comparativ cu cel al Na^+ , datorită diminuării reabsorbției Na^+ , probabil ca urmare a inhibării ATP-azei $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -dependente, enzimă cu activitate maximă în ramura ascendentă a ansei Henle și tubii distali, care intervine, deci, și în transportul tubular al Ca^{2+} , deși această acțiune este mai slabă comparativ cu cea exercitată asupra transportului Na^+ .

Tulburările echilibrului acido-bazic exercită influențe asupra excreției urinare de calciu. Astfel acidoza metabolică mărește calciuria și în absența paratiroidelor și a scăderii sarcinii filtrate, indicând o acțiune directă asupra tubilor. Hiper calciuria apare rapid după o singură doză de NH_4Cl și se accentuează dacă se continuă administrarea drogului acidifiant, efect similar cu cel produs prin administrarea cronică de acetazolamidă. Creșterea *clearance*-ului calciului în acidoze este superioară față de creșterea *clearance*-ului Na^+ , dovadă că acidoza influențează reabsorbția Ca^{2+} fără corelații cu cea a Na^+ , dar strins legată de cea a NH_4^+ . S-a dovedit o corelație între excreția Ca^{2+} și suma excreției Na^+ și NH_4^+ în timpul acidozelor cronice, precum și între *clearance*-urile Ca^{2+} și Na^+ în acidoze, înainte de a se fi produs creșterea excreției de amoniu (88). Acidozele metabolice inhibă reabsorbția atât a Na^+ cât și a Ca^{2+} în tubii proximali și datorită creșterii schimbului $\text{Na}^+\text{-H}^+$ din tubii distali crește calciuria dar nu și natriureza. Ingestia de dextroză sau alte glucide ușor metabolizabile este urmată de creșterea excreției de calciu. Însoțită

de modificări minime ale natriurezei, ca urmare a diminuării reabsorbției tubulare, datorită scăderii pH urinar. Deși atât ingestia de glucide cât și acidoza diminuează reabsorbția calciului filtrat, mecanismele lor sînt diferite (48). Inaniția prelungită provoacă atât calciurie cât și natriureză, calciuria fiind probabil consecința acidocetoziei. Excreția urinară a calciului se reduce imediat la reînceperea alimentării chiar după mici cantități de glucoză. Acidoza respiratorie nu modifică calciuria decât dacă se prelungește mult (31). Alcalozele metabolice obținute prin administrarea a peste 100 mEq Na^+ pe zi sub formă de citrat sau bicarbonat, nu modifică sau chiar scad calciuria, iar alcaloza respiratorie provoacă scăderi ale calciuriei (72).

Anumiți hormoni influențează de asemenea excreția urinară de calciu.

Parathormonul (PTH) stimulează reabsorbția tubulară de calciu și deci diminuează calciuria, indiferent de valoarea sarcinii filtrate. De aceea *clearance*-ul calciului crește în primele ore după paratiroidectomie, deși calcemia începe să scadă, iar administrarea acută de parathormon provoacă o scădere absolută a *clearance*-ului renal al calciului la cei cu hiperparatiroidism și hiper calcemie. La acești bolnavi calciuria este adesea crescută din cauza unei sarcini filtrate mai mari, dar *clearance*-ul acestui ion este mai mic comparativ cu cel din alte afecțiuni hiper calcemiant, iar la hipoparatiroidieni fracția din calciul filtrat care se excretă în urină este relativ ridicată și diminuează prin administrare de PTH. PTH ar avea un dublu efect asupra transportului tubular al calciului și anume ar inhiba reabsorbția Ca^{2+} , Na^+ și PO_4H_2^- în tubul proximal, crescînd livrarea acestor ioni tubului distal, unde sînt reabsorbite cantități crescute de Ca^{2+} și Na^+ , dar nu și de fosfați, ceea ce explică hiperfosfaturia, efect fundamental al parathor-

monului la nivel renal (1). Efectul anticalciuric al PTH pare a fi independent de modificările concomitente ale reabsorbției Na^+ , la animalele paratiroidectomizate clearance-ul calciului fiind constant mai mare decât cel al Na^+ .

Calcitonina administrată pe perioade scurte mărește eliminările urinare de calciu, sodiu și fosfați la normali și la hipoparatiroidieni. Cantitățile de calcitonină necesare pentru a produce aceste efecte sînt însă foarte mari, iar calciuria și natriureza persistă doar cîteva ore după o perfuzie prelungită (3). Deoarece s-a dovedit că natriureza după calcitonină se datorează scăderii reabsorbției Na^+ , în nefronul proximal, se admite că și creșterea excreției Ca^{2+} s-ar datora efectelor hormonului asupra aceluiași segment al nefronului (63), mai ales că s-a precizat existența receptorilor pentru calcitonină pe membrana celulelor tubulare corticale și medulare externe (53).

Vitamina D, administrată în doze mari, produce întotdeauna creșterea eliminărilor urinare de calciu, ca urmare a creșterii calcemiei, prin intensificarea absorbției intestinale și a mobilizării din sistemul osos. Creșterea calcemiei mărește sarcina filtrată de calciu, inhibă secreția de PTH și augmentează calciuria, efect la care ar contribui și vitamina D printr-o acțiune inhibitoare directă asupra proceselor de reabsorbție calcică. Administrată la cîini rahitici vitamina D produce scăderea excreției urinare de calciu în primele 2–25 ore fără modificări ale calcemiei și numai după 6 zile există hipercalcemie și hipercalciurie, deoarece vitamina D mărește reabsorbția tubulară a calciului, atît timp cît acest efect nu este contracarat de hipercalcemie (58). Nu se cunoaște încă mecanismul prin care vitamina D și metaboliții săi mai activi — $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ — acționează la nivel renal, dar se

menționează că proteina calcipexică, similară imunologic cu cea intestinală, a fost evidențiată și în celulele tubulare renale (80).

Somatotropul hipofizar mărește eliminările urinare de calciu, explicînd frecvența ridicată a litiazei renale la acromegalici. Deși s-a susținut că hormonul ar produce calciurie prin activarea resorbției intestinale a calciului, constatarea că la acromegalici există retenție de Na^+ cu creșterea consecutivă a volumului plasmatic, permite presupunerea că hipercalciuria produsă de somatotrop ar fi secundară expansiunii cronice a volumului lichidelor extracelulare.

Hormonii tiroidieni intervin de asemenea în homeostazia calciului, fapt cunoscut de mult pe baza constatărilor făcute la pacienții cu distiroidii. La hipertiroidieni există un bilanț calcic negativ, calcemia este mai ridicată decât la normali, probabil ca urmare a *turnover*-ului crescut al calciului osos și excreția urinară de calciu este crescută, iar la mixedematoși calciuria este scăzută. Nu se cunoaște mecanismul prin care hormonii tiroidieni influențează transportul tubular al calciului, dar evidențierea la șobolanii tiroidectomizați a scăderii reabsorbției tubulare a Na^+ , concomitent cu diminuarea activității ATP-azei $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -dependente — enzimă care deține un rol în reabsorbția Na^+ și a Ca^{2+} în nefronul distal —, sugerează că anomaliile activității enzimelor sînt secundare scăderii reabsorbției tubulare a Na^+ consecutiv hiposecreției hormonilor tiroidieni. Aceste rezultate permit ipoteza că hormonii tiroidieni au efecte diferite asupra transportului tubular al Ca^{2+} și al Na^+ . Dar nu se poate exclude nici ipoteza că hormonii tiroidieni ar influența indirect reabsorbția tubulară a calciului, inhibînd secreția de PTH prin creșterea nivelului calciului.

Mineralocorticoizii suprarenalieni, administrați pe perioade scurte la omul

normal și animale adrenalectomizate, stimulează reabsorbția Na^+ , dar nu și pe cea a Ca^{2+} , iar dacă se continuă administrarea hormonului 4—5 zile excreția urinară de Na^+ se normalizează, concomitent cu creșterea progresivă a calciuriei, care atinge niveluri de 6—14 ori superioare celor normale. În schimb, la animalele menținute pe o dietă fără sodiu administrarea de DOCA nu are nici un efect asupra excreției urinare a calciului. Explicația acestor modificări ale calciuriei o dau variațiile volumului lichidelor extracelulare, imediat după administrarea mineralocorticoizilor volumul crește și ca urmare scade reabsorbția de Na^+ și Ca^{2+} , iar după refacerea volemică reabsorbția Ca^{2+} și a Na^+ în tubul proximal este diminuată și de aceea crește sarcina acestor doi ioni în segmentul distal al nefronului unde, sub acțiunea hormonului mineralocorticoid, continuă reabsorbția Na^+ , dar nu și cea a Ca^{2+} și consecutiv natriureza se normalizează iar calciuria crește (54). Cercetări mai recente arată însă că fenomenul „scăpării” excreției Na^+ de sub efectul mineralocorticoizilor și hipercalcemia se datorează și scăderii reabsorbției calciului în segmentul distal al nefronului (89). Modificări asemănătoare ale excreției urinare a calciului se găsesc și la pacienții cu hiperaldosteronism primar.

Glucocorticoizii suprarenalieni atât la animale cât și la om măresc eliminările urinare de calciu, simptom prezent și la bolnavii cu sindrom Cushing, la care calciuria se normalizează după suprarenalectomie. Hipercalcemia în cazul unei hipersecreții cronice de glucocorticoizi este secundară creșterii rezorbției osoase, care mărește sarcina filtrată și scade secreția de PTH, ambele modificări mărind excreția urinară de calciu.

Alți hormoni: Glucagonul și angiotensina măresc excreția urinară de

calciu la fel ca și catecolaminele, estrogenii o reduc și androgenii o reduc sau nu au nici un efect.

Fiziopatologia reabsorbției calciului

În cadrul mecanismelor care reglează homeostazia calciului, rinichiul deține un rol important prin capacitatea de a modifica, în funcție de necesitățile organismului, cota de calciu reabsorbită din sarcina filtrată. De aceea, excreția urinară a calciului va fi condiționată atât de nivelul calcemiei, de care depinde sarcina filtrată, cât mai ales de capacitatea de reabsorbție a tubilor.

Hipercalcemiile

Hipercalcemiile, caracterizate prin creșteri ale excreției urinare zilnice de calciu peste 300 mg la bărbați și peste 250 mg la femei, sînt prezente într-o serie de condiții patologice în care crește sarcina filtrată, ca urmare a hipercalcemiei și în altele în care este scăzută capacitatea tubulară de recuperare a calciului filtrat.

Hipercalcemia poate fi consecința absorbției crescute de calciu din tubul digestiv (creșterea aportului, hipervitaminoză D, hiperparatiroidism, sarcoidoză etc.), sau a mobilizării intense a sărurilor minerale din sistemul osos în cursul unor afecțiuni demineralizante (hiperparatiroidism, hipertiroidism, sindrom Cushing, metastaze carcinomatoase multiple în oase, mielom multiplu, sarcoidoză, boala Paget, hipervitaminoză D, sindrom Fanconi, acidoză tubulară renală etc.). În asemenea condiții hipercalcemia este determinată de creșterea cantității de calciu filtrată, care depășește capacitatea fiziologică a tubilor de reabsorbție, dar în unele situații capacitatea alterată contribuie și ea la producerea calciuriei.

Diminuarea capacității tubulare de a recupera cota normală de calciu este cauza hiper calciuriei în alte condiții patologice (hipoparatiroidism cu calcemie normală, acromegalie, expansiuni ale volumului lichidelor extracelulare, depleție de fosfați, pierderi severe de sare, ca de exemplu în boala chistică medulară renală, aport crescut de sare sau de magneziu, acidoză tubulară renală sau acidoza din sindromul Fanconi etc.). S-a descris și o hiper calciurie idiopatică, predominantă la bărbați, în care calcemia este normală, fosfaturia scăzută, excreția urinară de calciu este crescută, dar diminuează până aproape de normal ca urmare a unui regim foarte sărac în calciu, și crește exagerat prin augmentarea aportului de calciu, putând chiar să determine precipitări de fosfat sau oxalat de calciu sub formă de calculi.

Insuficiența renală cronică (IRC) provoacă importante tulburări ale homeostaziei calciului. Inițial s-a crezut că acidoza din IRC produce obligator hiper calciurie, dar apoi s-a constatat că în stadiile inițiale ale sindromului excreția urinară de calciu este scăzută. Determinarea fracției de calciu excretată din sarcina filtrată a arătat valori scăzute în stadii precoce de evoluție, în schimb, în stadiile avansate excreția fracțională de calciu a crescut mult. Date recente au demonstrat că modificările excreției fracționale a calciului în insuficiența renală cronică nu depind de nivelul calcemiei (54). În stadii precoce hipocalciuria și scăderea excreției fracționale a calciului sînt probabil consecința nivelului circulant crescut al PTH, care mărește reabsorbția tubulară a calciului și scade excreția sa urinară. În stadii mai avansate de IRC excreția fracțională a calciului este corelată cu cea a Na^+ , la fel ca după expansiunea volumului lichidelor extracelulare prin perfuzie de soluție salină. S-a preconizat existența

unui factor umoral, demonstrat de altfel în plasma uremiciilor, care maschează efectele PTH, determinind scăderea reabsorbției fracționale a calciului și sodiului. Persistența pierderilor urinare de calciu determină un bilanț negativ al calciului și demineralizări osoase (a se vedea „Insuficiența renală cronică”).

Hiper calciuriile produc alterări funcționale renale complexe descrise sub denumire de *nefropatia hiper calcemică*. Dintre aceste tulburări cea mai frecventă și mai precoce este alterarea capacității de concentrare, evidențiată prin poliurie și polidipsie și urini a căror osmolalitate scade spre izotonicitate. Defectul de concentrare este rezultatul unor alterări funcționale tubulare, care dispar prin readucerea la normal a calcemiei. Mecanismul acestui defect nu este încă precizat, unii autori indicînd o inhibiție a transportului Na^+ în ansa Henle care reduce conținutul de Na^+ și tonicitatea medularei renale, alți autori susținînd o diminuare a responsivității tubilor distali la ADH, ca urmare a inhibării adenilatciclazei sub acțiunea hiper calcemiei, știut fiind că efectul antidiuretic al hormonului este mediat la nivel celular de sistemul adenilatciclază—cAMP. Hiper calcemiile cronice nu modifică fluxul plasmatic renal și filtrarea glomerulară, în schimb, hiper calcemiile acute le diminuează, uneori putînd provoca chiar insuficiență renală acută de tip nonoliguric. Reabsorbția tubulară a Na^+ și Mg^{2+} este inhibată de hiper calcemie și ca urmare excreția urinară a acestor ioni crește, concomitent cu excreția Ca^{2+} , a cărei intensitate depinde direct de nivelul hiper calcemiei, în schimb scade excreția K^+ , mulți pacienți cu hiper calcemie cronică avînd hipokaliemie. Hipocalcemia cronică alterează de asemenea excreția H^+ și ca urmare la pacienții cu hiper calcemie datorită hiperparatiroidismului cronic

se instalează o acidoză metabolică similară cu acidoza tubulară renală, iar la cei cu hipercalcemie de alte cauze s-a constatat o alcaloză metabolică (54).

Hipocalciuriile

Hipocalciuriile, lipsite de importanță clinică, cu excepția celor care au la bază anumite afecțiuni, sînt consecința reducerii RFG sau a scăderii calcemiei, consecutiv diminuării absorbției intestinale a calciului sau a fixării de săruri minerale în sistemul osos, (aport inadecvat de calciu, sindroame de malabsorbție, hipoparatiroidism etc.). Pancreatitele acute scad calcemia prin legarea Ca^{2+} de acizii grași liberi eliberați ca urmare a hidrolizei trigliceridelor, un mecanism asemănător avînd și hipocalcemiile prin veninul unor șerpi.

Fosforul plasmatic

Fosforul plasmatic se află în special sub formă de fosfați anorganici (Pi) și anume fosfatul bivalent (HPO_4^{2-}) și fosfatul monovalent (H_2PO_4^-), la pH normal al plasmiei (7,40), primul reprezentînd 80% și cel de al doilea 20%. Fosfatul există în plasmă atît sub formă ultrafiltrabilă cît și legat de proteine, după unele studii la om (87) și la șobolan fracțiunea legată de proteine ar reprezenta aproximativ 20% din total, în timp ce alte studii, ținînd seama de echilibrul Donnan, apreciază că 90—96% din totalul fosfatului plasmatic este ultrafiltrabil (86). Frațiunea filtrabilă de fosfați nu se modifică dacă se face o perfuzie de fosfați care mărește concentrația lor sanguină de la 8 la 10 mg/100 ml, dar creșterile rapide ale concentrației calciului și fosfaților plasmatici determină formarea de complexe coloidale nonultrafiltrabile de calciufosfat.

Rolul rinichiului în menținerea homeostaziei fosfaților din lichidele extracelulare este evidențiat de faptul că la o concentrație plasmatică a fosfatului anorganic (Pi) de 1,14 $\mu\text{mol/l}$ și la o RFG de 120 ml/min sarcina filtrată de Pi este de 125 $\mu\text{mol/min}$. Deoarece la omul normal excreția Pi poate varia de la 4 la 25 $\mu\text{mol/min}$, într-o oră rinichii pot să-și mărească excreția cu 1 200 μmol și deci în decurs de 4—5 ore pot elimina aproximativ 50% din Pi prezent în lichidele extracelulare. Raportul dintre clearance-urile fosfaților și al inulinei este sub 20%, dovedind că în condiții fiziologice mecanismele renale care controlează excreția fosfaților constau în special în filtrare și o intensă reabsorbție. Concentrația fosfaților în ultrafiltratul glomerular este de aproximativ 170 mEq/l, iar în urina definitivă se elimină în condiții obișnuite numai 40 mEq/l.

Unii autori au susținut că în nefronul mamiferelor ar avea loc și o secreție de fosfați, așa cum se întîmplă la peștii teleosteeni aglomerulați, amfibieni și pui, bazîndu-se pe faptul că în timpul încărcărilor puternice cu fosfați care produc hiperfosfatemie rapidă, clearance-ul fosfaților depășește pe cel al inulinei, precum și pe constatarea că lezarea nefronului distal este urmată de scăderea excreției fosfaților. Dar micropuncțiile sau micropperfuziile nu au dovedit existența secreției tubulare de fosfați și de aceea se admite că secreția, chiar dacă există, are o importanță minimă în excreția renală de fosfați (28).

Reabsorbția fosfaților filtrați are loc în special în tubii proximali, unde la cîini și șobolani cu o valoare normală a Pi plasmatic se resoarbe între 60 și 70% din sarcina filtrată de fosfați, din care 40% (sau 50% din Pi reabsorbit de întreg nefronul) în primii 10—20% din lungimea tubului proximal, în care se reabsoarbe numai

aproximativ 15% din Na^+ și apa filtrată. În *pars recta* a tubului proximal, ansa Henle și începutul tubului distal se mai reabsoarbe încă 5—10% din sarcina filtrată, direct proporțional cu reabsorbția Na^+ și a apei. În nefronul distal se reabsoarbe între 10—25% din sarcina de fosfați filtrată, în funcție de cantitatea livrată de către nefronul proximal. În sfârșit, o cotă de 5—20% din sarcina de fosfați filtrată se elimină în urina definitivă.

Creșterea lentă a fosfatemiei prin perfuzia de fosfați este urmată de creșterea reabsorbției fosfaților ultrafiltrați pînă ce se atinge o valoare maximă, după care creșterile ulterioare ale sarcinii filtrate sînt eliminate cantitativ în urină. Deci există o capacitate maximă de reabsorbție a fosfaților în tubul proximal (TmP), care se menține relativ constantă la același subiect în pofida unor modificări ale RFG, echilibrului acido-bazic și a unor modificări bruște electrolitice (1). TmP este legată indirect de RFG, deoarece reabsorbția fosfaților este corelată cu cea a Na^+ și este bine dovedită existența unui echilibru glomerulo-tubular pentru Na^+ . TmP poate fi redusă prin perfuzia unor substanțe incluzînd: PAH, anumiți aminoacizi, glucoză, bicarbonat, mari cantități de soluție salină, precum și de vasodilatația renală și de perfuzia de fosfați repetată timp de cîteva zile. Se pare că există o TmP separată în segmentele proximale și în cele distale ale nefronului, ambele scăzute de PTH și ambele crescînd după paratiroidectomie, diferența constînd în faptul că TmP proximală poate fi redusă și de alți factori (expansiunea volumului lichidelor extracelulare etc.), în timp ce TmP distală este diminuată numai de PTH.

Capacitatea maximă de reabsorbție tubulară a fosfaților la om este în medie de 0,13—0,14 mM/min, dar prezintă mari variații individuale. Ea

diferă de cea a glucozei prin cel puțin două aspecte și anume: TmG este atît de mare încît în condiții obișnuite cărăușii nu sînt saturați și de aceea rinichiul nu intervine în reglarea glicemiei, în timp ce TmP fiind limitată orice creștere sau scădere moderată, sau chiar mică a fosfatemiei, determină importante modificări ale excreției urinare de fosfați, astfel rinichiul intervenind în reglarea fosfatemiei; o altă diferență constă în stabilitatea remarcabilă a TmG, neinfluențată de modificările compoziției ionice sau de diverși hormoni, comparativ cu TmP care este mult mai variabilă, putînd fi influențată de o serie de factori.

Mecanismul transportului fosfaților prin celulele tubulare nu este încă elucidat. Raportul concentrațiilor Pi dintre lichidul tubular și ultrafiltratele de plasmă de 0,7—0,8 ar sugera o reabsorbție datorită unui mic potențial negativ transtubular în tubii proximali, iar concentrația intracelulară a fosfaților mai mare decît cea din lichidul tubular și interiorul celulelor tubulare mai negativ ca lumenul indică un transport al fosfaților contra unui gradient electrochimic. Mai probabil apare însă un transport activ al fosfaților pe baza cineticii saturării reabsorbției tubulare și a competiției cu glucoza, aminoacizii, Na^+ , HCO_3^- și aminohipurat de sodiu. Deși perfuzia de glucoză, pînă ce apare glucozuria, diminuează reabsorbția fosfaților cu aproximativ 20%, sugerînd utilizarea unui mecanism comun de reabsorbție, florizina care inhibă complet reabsorbția glucozei mărește TmP, dovadă că fosfatul nu este în întregime reabsorbit prin același mecanism ca glucoza. Perfuzia unor aminoacizi (alanină, glicină, valină și triptofan) reduce TmP, efect neinfluențat de PTH, iar *in vitro*, pe cupe de rinichi, aminoacizii inhibă extracția de fosfat anorganic, demonstrînd existența unei com-

petiții pentru un anumit mecanism de transport.

Scăderea concentrației plasmatice a P_i este urmată de scăderea eliminărilor de fosfați pînă la dispariția lor din urină, sugerind existența unui prag de excreție a fosfaților, sub concentrația lor sanguină normală, avînd un rol important în reglarea fosfatemiei. Administrarea unor mici cantități de glucoză, precum și alcaloza acută respiratorie, stimulează intrarea fosfaților în celule, diminuînd fosfatemia și fosfaturia, în schimb, acidoza acută scade pragul și mărește excreția de fosfați, dar nu modifică TmP .

Dintre numeroșii factori care influențează reabsorbția tubulară a fosfaților vor fi prezentați cîțiva mai bine studiați.

Interrelațiile cu Na^+ sînt demonstrate prin perfuziile rapide de mari cantități de soluție salină, care produc natriureză și creșterea excreției de fosfați, existînd o corelație semnificativă între fracțiunea excretată de fosfați filtrați și cea de sodiu. În timpul expansiunii volumului lichidelor extracelulare ca urmare a perfuziei de soluție salină, deși fosfatul filtrat scade, valorile fosfaților urinari rămîn superioare celor din perioada de control, indicînd că expansiunea volumului lichidelor extracelulare reduce reabsorbția tubulară a fosfaților (și a Na^+) în tubii proximali, fapt demonstrat de altfel și prin micropuncții. Acest efect nu este influențat de PTH, deși fosfaturia a fost mai mare la animalele cu paratiroide intacte comparativ cu cele paratiroidectomizate, ca urmare a stimulării descărcărilor de PTH de către hipocalcemia indusă de perfuzia salină.

Vasodilatația renală produsă prin injectarea în artera respectivă de acetilcolină sau bradikinină mărește excreția urinară de fosfați, chiar și în condițiile scăderii RFG și a sarcinii filtrate, indicînd o scădere a reabsorb-

ției tubulare nete a fosfaților. Creșterea presiunii de perfuzie a rinichiului cu vasodilatație prin injectarea intravenos de angiotensină mărește suplimentar fosfaturia, iar relația dintre fracția excretată de fosfați filtrată și cea de Na^+ este similară cu cea observată în timpul perfuziei saline, dovadă a importanței modificărilor hemodinamicii renale asupra eliminărilor urinare de fosfați. În schimb, expansiunile cronice ale volumului lichidelor extracelulare prin hiperaldosteronism primar sau după administrări îndelungate de DOCA nu produc modificări ale fosfaturiei, din cauză că „scăparea” de sub acțiunea prelungită a mineralocorticoizilor este rezultatul scăderii reabsorbției în tubii proximali.

Influențele altor ioni asupra fosfaturiei sînt variate. Perfuziile rapide de calciu sau magneziu diminuează fosfaturia, deși concentrația plasmatică a fosfaților crește, datorită inhibiției secreției de PTH, deoarece efectul este absent după paratiroidectomie. Dar constatarea scăderii excreției de fosfați după injectia de calciu în artera renală dovedește că hipercalcemia poate influența reabsorbția tubulară a fosfaților și printr-un efect direct. Deși mecanismul prin care hipercalcemia inhibă eliminările urinare de fosfați nu este încă lămurit, faptul că hipercalcemia inhibă reabsorbția Na^+ în tubul proximal permite presupunerea că inhibă concomitent și reabsorbția fosfaților. Scăderea acută a calcemiei, prin trecerea sîngelui printr-o coloană cu schimbători de ioni timp de 3—4 ore, sau la om prin perfuzia unui agent chelator al Ca^{2+} (EDTA), provoacă o creștere a fosfaturiei, probabil secundară descărcărilor de PTH, pentru că nu mai apare după paratiroidectomie. Deplețiile de magneziu la om scad *clearance*-ul fosfaților, care este mărit prin repleția Mg^{2+} sau prin PTH, iar la cîinii cu depleție magnezică PTH a stimulat

mai puțin fosfaturia decât la cîinii normali, indicînd că deficitul de Mg^{2+} produce un oarecare grad de rezistență renală la PTH.

Creșterea excreției urinare de bicarbonat ca urmare a perfuziei de $NaHCO_3$ provoacă creșterea fosfaturiei, deși concentrația plasmatică a fosfaților este scăzută. Deoarece după perfuzia de $NaHCO_3$ fosfaturia a fost mai mare decât cea provocată prin perfuzia unei cantități echivalente de $NaCl$, probabil că stimularea excreției de fosfați de către HCO_3^- nu este, decât parțial, consecința expansiunii volumului lichidelor extracelulare.

Diureticele exercită efecte variate asupra fosfaturiei. Deoarece reabsorbția fosfaților în tubii distali nu este dependentă de cea a Na^+ se poate presupune că diureticele care acționează asupra tubului proximal produc și fosfaturie, dar aceasta va depinde de efectele directe sau indirecte ale diureticului asupra secreției de PTH. Cele mai puternice fosfaturice s-au dovedit diureticele care inhibă carboanhidraza (acetazolamida), deoarece transportul Na^+ și al fosfaților este intim corelat la nivelul tubilor proximali. Furosemidul și acidul etacrinic produc de asemenea fosfaturie, a cărei intensitate și durată depind de gradul depleției de volum produsă, în cazul furosemidului intervenind probabil și efectul inhibitor asupra anhidrazei carbonice. Dar atât furosemidul cît și acidul etacrinic sînt agenți calciurici puternici și prin acest efect pot determina scăderi rapide ale calcemiei, care stimulează acut secreția de PTH. Diureticele mercuriale au furnizat rezultate variabile, iar cele osmotice (manitol, uree) nu au efect fosfaturic, deoarece acționează la nivelul nefronului distal.

Utilizarea prelungită a diureticelor nu provoacă fosfaturie susținută și depleție fosfatică, dovedind intervenția compensatoare a creșterii reabsorb-

ției tubulare proximale a fosfatului și a Na^+ , ca urmare a depleției volumului lichidelor extracelulare. Glucozizii cardiotonici (strofantina, digoxina), care inhibă $ATP-aza-Na^+-K^+$ activată produc fosfaturie și deprimă TmP cu 20—50%, prin corelațiile cu reabsorbția Na^+ controlate de către această enzimă.

În concluzie reiese că drogurile care inhibă reabsorbția proximală a Na^+ pot produce fosfaturie, dacă sarcina de fosfați care ajunge în segmentul distal tubular depășește capacitatea acestora de reabsorbție.

Tulburările echilibrului acido-bazic exercită influențe încă puțin studiate asupra fosfaturiei. Alcalinizarea urinii prin perfuzii de $NaHCO_3$, administrarea de acetazolamidă și alcaloza respiratorie acută scad reabsorbția tubulară de fosfați, datorită unei competiții pentru reabsorbție între ionii bicarbonat și fosfat, dar nu se pot exclude nici influențele indirecte ale expansiunii volumului lichidelor extracelulare și ale hipocalcemiei. Perfuzia tubilor proximali cu soluții de fosfați cu pH variat, prin raporturi diferite între fosfații mono- și cei dibazici, a demonstrat o reabsorbție mai mare a P_i din soluțiile acide decât din cele alcaline, iar administrarea de PTH în timpul perfuziei cu o soluție acidă scade reabsorbția, alcalinizînd soluția. Concluzia este că cei doi fosfați se reabsorb diferit, iar PTH favorizează echilibrul spre ionul cel mai puțin rezorbabil, prin alcalinizarea lichidului tubular. Acidoza metabolică nu influențează TmP la om, dar mărește fosfaturia, încă atunci cînd nu este prea gravă, prin stimularea mobilizării rezervelor de fosfați din țesuturile moi și din sistemul osos.

Unii hormoni intervin de asemenea în controlul excreției urinare de fosfați.

Parathormonul este probabil cel mai important factor fiziologic care re-

glează eliminările renale de fosfați, numeroase date clinice și experimentale indicând că hormonul scade TmP și produce hiperfosfaturie. Astfel pacienții cu hiperparatiroidism excretă mare parte din fosfații filtrați, iar la hipoparatiroidieni fosfaturia este redusă. Administrarea de PTH intra-venos la om și animale de experiență este urmată în mai puțin de 15 minute de hiperfosfaturie, datorată atât creșterii RFG și, deci, sarcinii filtrate, cât mai ales diminuării reabsorbției în tubii proximali. Perfuzia de PTH în artera renală determină fosfaturie atât la animalul normal cât și la cel paratiroidectomizat. Efectul hiperfosfaturic al PTH este mediat prin sistemul adenilatciclază — cAMP, hormonul stimulând generarea de cAMP ca urmare a activării adenilatciclazei din celulele tubulare. PTH acționează predominant la nivelul tubului proximal, reducând reabsorbția fosfaților și măbind sarcina de fosfați care ajunge în tubii distali, iar excreția finală de Pi este rezultatul echilibrului dintre sarcina de fosfați neresorbiți în tubii proximali și capacitatea de reabsorbție a tubilor distali. Stimularea excreției de fosfați sub acțiunea PTH este consecința a 3 efecte și anume: un efect direct asupra unui mecanism de transport Na^+ -dependent din tubii proximali și distali, inhibarea unui component al reabsorbției proximale a fosfaților, de asemenea Na^+ -dependent și inhibarea reabsorbției HCO_3^- care, la rândul său, diminuează reabsorbția fosfaților prin alcalinizarea lichidului tubular (28). Acțiunea fosfaturică a PTH deține un rol fundamental în reglarea calcemiei, deoarece prin acțiunea sa asupra oaselor mobilizează atât calciul cât și fosfații și, dacă rinichii nu elimină excesul de fosfați, hiperfosfatemia diminuează calcemia atât direct cât și prin inhibarea secreției hormonului.

Vitamina D este transformată la nivel renal din 25-OHD₃ în 1,25-(OH)₂D₃

compusul polar cel mai activ (a se vedea „Reglarea activității renale“). Cercetări recente au precizat că vitamina D și compușii săi mai activi diminuează fosfaturia, crescând reabsorbția fosfatului în tubii proximali, cel mai activ fiind compusul 25-OHD₃ dar numai în prezența PTH. Modul de acțiune al vitaminei D și corelațiile sale cu PTH nu sînt încă lămurite, dar se pare că vitamina și compușii săi mai activi stimulează direct mecanismul de transport al fosfaților care este inhibat de PTH și expansiunea volumului extracelular, deși nu se poate exclude nici ipoteza că efectul se datorează unui metabolit al compusului 25-OHD₃, care ar acționa direct asupra celulelor tubulare. Administrările îndelungate de vitamină D au efect indirect asupra fosfaturiei datorită efectului hipercalcemiant, care inhibă secreția de PTH și ca urmare diminuează fosfaturia.

Calcitonina exercită efecte variabile asupra fosfaturiei în funcție de specie, la om și la șobolan avînd efecte fosfaturice, la ciine efecte slabe. Studiile asupra rolului calcitoninei sînt îngreunate de faptul că hormonul exercită efecte hipocalcemiante și deci stimulează secreția de PTH. Unii autori au susținut chiar că efectul fosfaturic al calcitoninei se datorează descărcării de PTH, dar mai recent s-a arătat că hormonul stimulează excreția renală de fosfați și la animale paratiroidectomizate.

Somatotropul hipofizar (GH) administrat subacut sau cronic la om scade excreția de fosfați și mărește TmP, fără a modifica RFG sau fosfatemia, acționînd probabil direct asupra celulelor tubulare. Efectul somatotropului se exercită și în lipsa PTH, iar PTH scade TmP ridicat sub influența GH. Cercetări efectuate la cei cu exces de GH (acromegalici, copii în creștere) au demonstrat că TmP este crescut, iar clearance-ul fosfaților este redus. Aceste rezultate sugerează că GH sti-

mulează reabsorbția tubulară de fosfați independent de PTH, prin acțiune directă tubulară, sau indirect prin modificări ale compoziției ionice a plasmei sau prin stimularea unui alt hormon (28).

Hormonii tiroidieni influențează indirect fosfaturia. Cercetări efectuate la pacienți cu tirotoxicoză au arătat creșteri ale excreției urinare de fosfați, secundare creșterii fosfatemiei și a RFG, precum și creșterea TmP, care se corectează după normalizarea funcției tiroidiene. Administrarea acută de triiodotironină a determinat de asemenea creșteri ale fosfaturiei cu ușoară creștere a fosfatemiei și o mărire ușoară a RFG, dovedind că hiperfosfaturia se produce, atât ca urmare a creșterii sarcinii filtrate de fosfați, cât și prin scăderea reabsorbției tubulare.

Glucocorticoizii exercită efecte slabe asupra fosfaturiei, rezultatele publicate fiind contradictorii. Administrarea intravenos de hidrocortizon a produs scăderea fosfatemiei și a fosfaturiei, iar alți autori au constatat după administrarea de hidrocortizon timp de câteva zile o marcată creștere a fosfaturiei.

Alți hormoni (mineralocorticoizii, estrogenii, vasopresina) nu au efecte directe asupra transportului tubular al fosfaților.

Fiziopatologia reabsorbției fosfaților

După cum a reieșit din datele prezentate numeroși factori hormonal și nonhormonal pot mări sarcina de fosfați filtrați prin creșterea fosfatemiei sau a RFG și pot diminua reabsorbția fosfaților în tubul proximal. Dar dacă aceste efecte vor influența excreția urinară de fosfați aceasta va depinde de amploarea și direcția modificării altor parametri. Dintre numeroșii factori care influențează fosfa-

turia cea mai mare importanță s-a acordat tulburărilor funcției paratiroidiene.

Hiperparatiroidismul primar

Hiperparatiroidismul primar este determinat în 90% din cazuri de tumori paratiroidiene, aproape în totalitate adenoame și extrem de rar adenocarcinoame, și în 10% din cazuri este consecința hiperplaziei și hipertrofiei celulelor clare ale glandei. Caracteristicile biochimice ale hiperparatiroidismului primar sînt: hipercalcemia, hipofosfemia și creșterea *clearance*-ului renal al fosfaților, deși s-a constatat o considerabilă suprapunere de valori cu cele obținute la normali, probabil datorită ingestiei variate de fosfați și diferențelor în filtrarea lor. Determinările *clearance*-ului fosfaților efectuate dimineața au arătat valori între 6,3 și 15,5 ml/min la subiecți normali, iar determinările efectuate la alte ore au fost cuprinse între limite mult mai mari. Numai aproximativ 10% din hiperparatiroidieni au avut un *clearance* pentru fosfați în limite normale. Prin determinarea procentului de fosfați reabsorbiți se poate avea o imagine mai fidelă asupra variațiilor funcției renale. Valorile normale ale reabsorbției tubulare a fosfaților au fost cuprinse între 78% și 94%, iar dintre pacienții cu hiperparatiroidism 12—43% au avut valori în cadrul limitelor normale. Pentru a se putea compara parametrii excreției renale de fosfați la normali și hiperparatiroidieni, s-a introdus indexul excreției fosfaților (IEP), care corelează fracțiunea excretată de fosfați filtrați (Cp/Ccr) cu nivelul fosfatemiei consecutiv unei perfuzii de fosfați. Calculat pe baza formulei $Cp/Ccr - 0,055$ (fosfatul seric) $+ 0,07$, se consideră că valorile sub 0,09 sînt anormale, iar cele superioare acestei limite indică un hiperparatiroidism. Rezultatele fals negative (valori în limite normale) la pacienții

cu hiperparatiroidism cert au variat între 3—36%. S-a mai recomandat ca test diagnostic „pragul teoretic renal al fosfaților”, calculat prin determinarea din 30 în 30 de minute a concentrației sanguine și urinare a fosfaților, după o perfuzie standard de fosfat anorganic timp de 3 ore; înscriind pe orizontală fosforul seric (mg/100 ml) și pe verticală excreția urinară de fosfați (mg/min), se calculează linia de regresie, iar punctul în care această linie intersectează axul orizontal reprezintă pragul teoretic renal al fosfaților. Determinarea TmP la hiperparatiroidieni a furnizat valori normale la 7 din 26 pacienți. Dintre procedeele recomandate pentru investigarea hiperparatiroidienilor IEP pare a fi cel mai discriminativ, iar pragul teoretic renal al fosfaților cel mai corect, deși este complicat de efectuat. S-au mai recomandat și alte procedee de evaluare a funcției paratiroidiene, bazate pe modificarea excreției renale de fosfați (testul perfuziei de calciu, încărcarea orală cu fosfați etc.), dar sînt dificil de efectuat.

Hiperparatiroidismul secundar se instalează ca urmare a diminuării concentrației serice a Ca^{2+} (diete prelungite sărace în calciu, graviditate și lactație, rahitism sau osteomalacie, insuficiențe renale cronice) și este caracterizat prin hipocalcemie, hipofosfatemie și creșterea *clearance*-ului fosfaților. Stimularea secreției paratiroidiene este răspunzătoare de producerea hiperfosfaturiei și a hipofosfatemiei, dar nu s-a precizat încă rolul neresponsivității la vitamina D sau metabolizării săi (54).

Hipoparatiroidismul

Hipoparatiroidismul este de cele mai multe ori consecința lezării vascularizației paratiroidelor sau a extirpării lor în cursul operațiilor pe tiroidă, în special pentru neoplasme, foarte rar ca urmare a tratamentului tiroto-

xicozelor cu iod radioactiv și excepțional de rar idiopatic. Instalată la câteva zile, sau după perioade lungi de timp, după lezarea paratiroidelor, hipoparatiroidismul este caracterizat biochimic prin hiperfosfatemie cu hipocalcemie, eliminări urinare normale de fosfați, corespunzătoare aportului, *clearance*-ul fosfaților și fracția excretată din fosfații filtrați scăzute. Administrarea de PTH provoacă hiperfosfaturie și creșterea fracției excrete, același efect fiind obținut și prin perfuzia de calciu și normalizarea calcemiei, dovedind că tulburările excreției renale a fosfaților se datorează nu numai lipsei PTH ci și hipocalcemiei.

Pseudohipoparatiroidismul

Pseudohipoparatiroidismul, un sindrom ereditar caracterizat prin hipocalcemie de intensitate variabilă, hiperfosfatemie și *clearance* redus al fosfaților, este datorat lipsei de responsivitate a rinichiului și uneori a sistemului osos la PTH. Administrarea de PTH, care la hipoparatiroidieni determină hiperfosfaturie, la acești pacienți este lipsită de răspuns. Probabil că sindromul se datorează unei tulburări a sistemului adenilatciclază —cAMP, deoarece administrarea PTH la acești pacienți nu este urmată de creșterea eliminărilor urinare de cAMP.

Insuficiența renală cronică

Insuficiența renală cronică (IRC) este caracterizată, printre alte multiple tulburări și prin excreția unei fracții mari din fosfatul filtrat, condiționată de acțiunea renală a excesului de PTH. Dar la producerea fosfaturiei din IRC mai contribuie și alți factori, după cum reiese din faptul că fosfatemia nu se modifică pînă ce funcția renală nu scade sub 30% din normal, precum și din lipsa de corelație între fracția excretată din sarcina filtrată

și nivelul fosfatemiei la un mare număr de pacienți cu nefropatii avansate. S-a demonstrat chiar că după paratiroidectomie totală la pacienți cu IRC avansată nu s-a modificat fracțiunea crescută a fosfaților excretați. Cercetări experimentale efectuate pe ciini normali și tiroparatiroidectomiizați au arătat că dacă se menține calcemia normală prin administrarea de vitamină D, fosfatemia nu se modifică în condițiile unei insuficiențe renale progresive, iar excreția fracțională a fosfaților crește odată cu scăderea RFG. Atenția cercetătorilor s-a îndreptat atunci spre Na^+ , a cărui reabsorbție, legată de cea a fosfaților, scade în insuficiența renală avansată, sugerînd că același factor care alterează reabsorbția Na^+ ar putea contribui și la producerea fosfaturiei; de asemenea s-a preconizat și intervenția unei tulburări a metabolizării renale a vitaminei D, deoarece atât 25-OHD_3 cît și $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ stimulează reabsorbția tubulară a fosfaților. Studiile efectuate pe un lot mare de pacienți cu IRC de diverse grade, la care s-au făcut perfuzii cu calciu și s-au urmărit modificările *clearance*-ului fosfaților, au demonstrat că la cei la care RFG a fost peste 40 ml/min fracția excretată din fosfații filtrați (Cp/Ccr) a scăzut la normal după administrarea calciului, în timp ce la cei cu RFG sub 40 ml/min raportul nu s-a modificat. Determinările concomitente ale PTH circulant au evidențiat scăderi de la niveluri foarte ridicate la valori mai scăzute, dar întotdeauna superioare normalului, care ar putea explica menținerea la valori crescute a fracției excrete de fosfați la pacienții cu IRC grave în timpul perfuziei calciului. S-a pus problema dacă la pacienții cu IRC avansată hiperfosfaturia nu ar fi datorată unei stări refractare a celulelor tubulare la PTH. Cercetările constînd în perfuzia de extract paratiroidian la un mare număr de pacienți cu IRC

și cu transplant renal, au arătat că la cei cu insuficiență renală moderată sau avansată (*clearance*-ul creatininei între 87 și 27 ml/min) fracția excretată din fosfații filtrați a fost mult mai mare ca la normali, iar perfuzia de PTH a crescut-o numai la normali și la cei cu IRC moderată (54). Cei mai mulți pacienți cu rinichi transplantați prezintă o reabsorbție tubulară diminuată de fosfați în primele luni postoperator, deși rinichiul funcționează bine, datorită hipersecreției de PTH, care exista obișnuit înainte de transplant și se menține și în următoarele câteva luni după operație, și poate și consecutiv corticoterapiei.

Rahitismul familial hipofosfatic vitamin-D-rezistent

Rahitismul familial hipofosfatic vitamin-D-rezistent, cea mai frecventă formă idiopatică de rahitism rezistent, debutează cînd copilul începe să meargă și este caracterizat clinic prin deformări osoase, nanism, absența tetaniei, iar biochimic prin hipofosfatemie din cauza scăderii capacității de reabsorbție tubulară. Boala familială, transmisă de o genă dominantă legată de cromosomul X, a fost atribuită de unii autori unui defect al transportului intestinal al calciului, cu hiperparatiroidism secundar care produce fosfaturie, iar de alți autori unui defect primar al reabsorbției tubulare a fosfaților. Prima ipoteză este combătută de o serie de constatări experimentale și mai ales de dozările radioimunologice ale PTH sanguin, care au furnizat rezultate foarte diferite și, chiar atunci cînd s-au găsit niveluri crescute ale PTH, acestea au fost considerate insuficiente pentru a explica fosfaturia. Cea de a doua ipoteză este susținută de faptul că acești bolnavi mai au și alte defecte tubulare (glucozurie, aminoacidurie), nivelul plasmatic al PTH

este normal, perfuzia de calciu nu poate normaliza excreția fosfaților etc. Probabil că un rol important în patogenia hiperfosfaturiei dețin tulburările metabolizării renale a vitaminei D sau a produșilor săi intermediari care stimulează reabsorbția fosfaților, sau poate o rezistență a celulelor tubulare la 25-OHD₃ și 1,25-(OH)₂D₃, care la acești pacienți nu influențează fosfaturia.

Sindromul Fanconi

Sindromul Fanconi, caracterizat printr-o serie de defecte tubulare, are ca o manifestare obișnuită hiperfosfaturia prin alterarea mecanismului tubular proximal de reabsorbție a fosfaților (a se vedea „Fiziopatologia reabsorbției aminoacizilor”). Pierderile excesive de fosfați prin urină scad fosfatemia, tulburând mineralizarea osoasă și provocând rahitism la copil și osteomalacie la adult.

Uropatia obstructivă

Uropatia obstructivă este o cauză de tulburare a excreției renale a fosfaților, dezobstrucția unui ureter fiind urmată de o eliminare crescută de Na⁺, concomitent cu diminuarea excreției de fosfați de către rinichiul respectiv. Cercetările experimentale au precizat că după dezobstrucția unilaterală ureterală expansiunea volumului lichidelor extracelulare la cîinii cu și fără paratiroide determină o hiperfosfaturie bilaterală, dar mult mai redusă de partea care a fost obstruată. Perfuzia de PTH produce o creștere similară a excreției urinare de cAMP de ambele părți, dar hipoperfuzia unui rinichi a provocat modificări funcționale similare cu cele observate după obstrucție ureterală unilaterală și de aceea s-a sugerat că modificările fosfaturiei după dezobstrucție ar fi datorate hipoperfuziei renale în timpul

obstrucției, care mărește reabsorbția fosfaților în tubul proximal și scade pe cea a Na⁺ sub acest nivel.

Magneziul

Magneziul se găsește în plasmă în concentrații cuprinse între 1,7 și 2,2 mg/100 ml (0,62—1,10 mM/l), care nu sînt atît de riguros reglate comparativ cu calcemia. Din totalul magneziului plasmatic 55% este prezent sub formă liberă, ionizată (Mg²⁺), 32% este legat de proteine plasmatice, deci este nedializabil și restul este complexat cu alte substanțe sub formă de citrat (4%), fosfat (3%) și alte complexe (6%) (28). Rinichiul deține un rol esențial în menținerea nivelului magneziemiei și mai ales în prevenirea creșterilor periculoase ale concentrației plasmatice a acestui ion. Astfel creșterile magneziemiei, realizate prin perfuzia unor săruri de magneziu, măresc excreția urinară a magneziului chiar peste 500 mEq/l, explicînd raritatea hipermagneziemiilor în practica clinică.

La nivel glomerular filtrează atît Mg²⁺ cît și complexele solubile plasmatice, iar în tubi are loc o reabsorbție puternică, activă a Mg²⁺, cu sedii și mecanisme comune cu cele ale Ca²⁺. Din cantitatea totală de magneziu filtrată numai aproximativ 4% se elimină prin urină, iar restul se reabsoarbe, la cîine în proporție de 60% în tubii proximali și 34% în cei distali. Valoarea subunitară a raportului dintre concentrația magneziului în lichidul tubular și în plasmă, similară cu cea a calciului, dovedește că reabsorbția Mg²⁺ în tubul proximal se face proporțional cu cea a Na⁺ și a apei, iar concentrația doar de jumătate din cea plasmatică în lichidul din tubul distal dovedește un transport activ al Mg²⁺ atît din ansa Henle cît și la începutul tubului distal. Microperfuziile au precizat că ramura ascendentă a ansei Henle reprezintă sediul principal al

reabsorbției Mg^{2+} , între tubii proximali și cei distali reabsorbându-se 72% din cantitatea perfuzată (57), în timp ce între tubul distal superficial și papilă se reabsoarbe numai aproximativ 10%.

Reabsorbția tubulară a Mg^{2+} este limitată de o capacitate maximă (T_m), care la cîine este de aproximativ 140 mg/min/kg corp la o sarcină de magneziu filtrat de 280 mg/min. T_m pentru magneziu are limite foarte largi, capacitatea maximă de reabsorbție fiind atinsă doar atunci cînd sarcina filtrată a fost aproximativ dublă față de T_m , indicînd o mare heterogenitate a nefronilor de a reabsorbi magneziu. O serie de factori care influențează reabsorbția Na^+ și a apei pot modifica T_m magneziului, similar modificărilor T_mP .

La nivel tubular, spre deosebire de calciu care doar se reabsoarbe, magneziul probabil că se și secretă, deși procesul nu pare a avea importanță fiziologică, ci intervine numai după încărcări prin perfuzii intravenoase de săruri de magneziu. Prin micropuncții în condițiile unei încărcări moderate cu Mg^{2+} , s-a dovedit că secreția netă între tubul cortical distal și urina finală a fost de 15—20% din sarcina filtrată de Mg^{2+} .

Excreția urinară a Mg^{2+} , în general paralelă cu cea a Ca^{2+} și a Na^+ , poate fi modificată de o serie de factori non-hormonali și hormionali.

Modificările volumului lichidelor extracelulare influențează atât eliminările urinare de Na^+ , cît și pe cele de Ca^{2+} și Mg^{2+} . Astfel expansiunea volumului extracelular prin perfuzia de mari cantități de soluție salină hipotonă mărește excreția de Ca^{2+} și de Mg^{2+} , excreția menținîndu-se crescută și în timpul reducerii RFG prin introducerea unui balonaș în aortă. Prin micropuncții s-a dovedit că în timpul încărcării saline are loc o inhibiție proporțională a reabsorbției Mg^{2+} și a apei în tubul proximal.

Modificările cronice ale volumului lichidelor extracelulare influențează de asemenea eliminările de Mg^{2+} , expansiunile cronice produse prin administrare de mineralocorticoizi stimulează excreția urinară de Mg^{2+} , similar cu cea a Ca^{2+} , concomitent cu expansiunea volumului și cu creșterea excreției de Na^+ , datorită scăderii reabsorbției Mg^{2+} în nefronul distal. Restricția Na^+ , cu scăderea consecutivă a volumului lichidelor extracelulare, diminuează puternic excreția urinară de Mg^{2+} .

Factorii hemodinamici renali influențează excreția Mg^{2+} similar celei a Ca^{2+} . Vasodilatația renală, care nu mărește sarcina filtrată de Mg^{2+} deoarece nu modifică RFG, stimulează excreția de Mg^{2+} , concomitent cu natriureza și calciuria, printr-un mecanism descris anterior. Creșterea RFG prin alimentație proteică și perfuzie de dopamină, deși mărește în medie cu 30% sarcina filtrată de Mg^{2+} , crește excreția urinară doar de două ori, demonstrînd existența unui echilibru glomerular și pentru Mg^{2+} , după cum există pentru Na^+ și Ca^{2+} .

Alterările concentrației plasmatice a unor ioni: creșterea calcemiei stimulează magneziuria (și calciuria) la animale normale și la cele tiroparatiroidectomizate, modificări neinfluențate de alterările RFG sau de o supraîncărcare salină. Creșterea sarcinii de Ca^{2+} inhibă reabsorbția Mg^{2+} în tubul proximal, dar mai ales în cel distal. Carența Mg^{2+} din alimentație scade maximal excreția urinară de Mg^{2+} înainte de a fi diminuat magneziemia printr-un mecanism încă necunoscut. Deplețiile severe de Mg^{2+} sînt urmate și de scăderi ale excreției de Na^+ și Ca^{2+} , dar cu creșteri ale excreției K^+ , probabil ca urmare a creșterii reabsorbției distale de Na^+ , Ca^{2+} și Mg^{2+} cu excreție de K^+ .

Diureticele osmotice măresc excreția urinară de Na^+ și Ca^{2+} dar și pe cea de

Mg^{2+} , prin inhibarea reabsorbției Mg^{2+} în tubul distal. Acetazolamida influențează puțin excreția Mg^{2+} , deoarece, acționând la nivelul tubului proximal, sarcina crescută de Mg^{2+} care ajunge în tubul distal poate fi reabsorbită. Administrarea acută de clorotiazide produce doar o ușoară creștere a excreției urinare de Mg^{2+} , în schimb, administrarea cronică este urmată de magneziurie permanentă cu depleție magnezică. Acidul etacrinic, furosemidul și diureticele mercuriale produc magneziurie prin creșterea secreției de Mg^{2+} .

Tulburările echilibrului acido-bazic provoacă modificări variate ale excreției urinare de Mg^{2+} . Acidozele metabolice acute prin încărcare cu NH_4Cl măresc excreția de Mg^{2+} , în timp ce acidozele cronice nu au acest efect (48), probabil din cauza intervenției unor mecanisme compensatoare încă necunoscute.

Influențele hormonale asupra magneziuriei sînt multiple și complexe.

Parathormonul diminuează excreția urinară de Mg^{2+} (și de Ca^{2+}) printr-un mecanism bifazic, inițial mărind nivelul plasmatic al Mg^{2+} și Ca^{2+} , concomitent cu scăderea excreției urinare a acestor ioni, iar după 48 ore magneziemia continuînd să crească ușor, în timp ce excreția urinară crește spre nivelul bazal. În hipersecrețiile cronice de PTH (hiperparatiroidism) la unii pacienți cu calcemia cea mai crescută, magneziemia este scăzută, excreția renală a Mg^{2+} este ridicată, echilibrul magneziului este negativ.

Calcitonina în doze mari produce la om o creștere trecătoare a excreției de Mg^{2+} atât la normali cît și la paratiroidectomizați. Probabil că efectul nu este specific, deoarece se însoțește de natriureză și orice natriureză produce creșterea excreției urinare de Mg^{2+} .

Glucocorticoizii, administrați acut la animale suprarenalectomizate, nu mo-

difică reabsorbția tubulară a Mg^{2+} , iar în administrări cronice produc o ușoară creștere a eliminărilor de Na^+ , Ca^{2+} și Mg^{2+} ca urmare a creșterii RFG. Excreția urinară crescută de Mg^{2+} la pacienții cu sindrom Cushing este consecința efectelor osoase ale excesului de glucocorticoizi și ale expansiunii volumului lichidelor extracelulare.

Somatotropul hipofizar (GH) exercită efecte neprecizate asupra excreției de Mg^{2+} , cu toate că efectele anabolice ale hormonului ar trebui să influențeze și metabolismul Mg^{2+} , administrarea acută de GH pozitivează net echilibrul Mg^{2+} , dar are efecte variabile asupra excreției urinare de Mg^{2+} . La acromegalici nu există modificări semnificative ale excreției Mg^{2+} .

Hormonii tiroidieni scad magneziemia și în general se acceptă că în hipertiroidism există pierderi urinare de Mg^{2+} iar în hipotiroidism hipomagneziurie, deși nu s-au făcut încă studii sistematice.

Glucagonul perfuzat în doze farmacologice produce natriureză și magneziurie, datorită mai ales efectelor hemodinamice ale hormonului.

Fiziopatologia reabsorbției magneziului

Studiul mecanismelor homeostaziei magneziului este încă incomplet, cu toate acestea se pare că rinichiul deține un rol important în menținerea cu variații reduse a concentrației plasmatice a magneziului, deoarece poate excreta rapid cantitățile excesive de Mg^{2+} ajunse în organism, sau poate să sisteze aproape eliminările renale în depleții de magneziu. În anumite condiții patologice însă, ca urmare a unui dezechilibru grav între aportul alimentar și pierderile renale și intestinale se poate ajunge la tulburări ale capitalului de Mg^{2+} și ale concentrației sale plasmatice.

Depleția de magneziu și hipomagneziemia

Depleția de magneziu și hipomagneziemia sînt consecința unui bilanț negativ al Mg^{2+} , aportul fiind inferior pierderilor. Din cauza capacității mari a rinichiului de a reține Mg^{2+} , aportul alimentar scăzut de Mg^{2+} este rareori cauza acestui sindrom, deși au fost observate deficite de Mg^{2+} și la om după restricții alimentare prelungite de Mg^{2+} (sub 1 mEq/24 ore). Depleția de Mg^{2+} și hipomagneziemia sînt obișnuit consecința unor afecțiuni caracterizate prin pierderi exagerate și/sau prelungite ale acestui ion din organism, asociate uneori și cu tulburări ale absorbției intestinale.

Pierderile urinare de Mg^{2+} prezente în diverse nefropatii pot produce depleție de magneziu și în condițiile unui aport alimentar normal. În aldosteronismul primar excesul prelungit de mineralocorticoizi stimulează pierderile urinare de Mg^{2+} , determinînd depleții și hipomagnezie corectabile prin înlăturarea cauzei. Toate diureticele, cu excepția acetazolamiei, stimulează excreția urinară de Mg^{2+} și de aceea administrarea lor prelungită în diverse stări edematoase poate provoca depleții de Mg^{2+} periculoase în special la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, tratați cu digitale, deoarece hipomagneziemia, similar hipopotasemiei, poate contribui la intoxicația digitalică. Stările hipercalcemice, în special cele datorate hiperparatiroidismului primar, măresc excreția urinară de Mg^{2+} și pot produce depleții cu hipomagnezie, care dispar după înlăturarea tumorii; uneori însă, mai ales dacă leziunile osoase erau grave, magneziemia scade post-operator și mai mult, probabil ca urmare a remineralizării rapide a sistemului osos. Hipertiroidienii au de asemenea un bilanț negativ al Mg^{2+} , consecutiv pierderilor urinare crescute, iar corectarea funcției tiroidiene este

urmată de normalizarea homeostaziei Mg^{2+} . Diabetul necontrolat, cu glucozurie și acidoză, se însoțește de hipermagneziurie, fapt de care trebuie ținut seama în reechilibrarea pacienților cu cetoacidoză. Alcoolicii cronici au frecvent hipomagnezie și deficit de Mg^{2+} din cauza aportului alimentar scăzut și mai ales a pierderilor urinare crescute de Mg^{2+} , datorate efectului direct al alcoolului asupra reabsorbției ionului, excreției crescute de lactat care complexează în urină Mg^{2+} și hipersecreției de aldosteron. S-a descris și o afecțiune familială caracterizată prin hipomagnezie și hipokaliemie, datorită incapacității renale de a reține acești ioni.

Pierderile digestive asociate și cu tulburări ale absorbției intestinale sînt cauze frecvente de depleție de Mg^{2+} , fiind prezente la pacienții cu sindroame de malabsorbție de diverse cauze, la cei cu diaree severe, colite ulcerose, fistule biliare sau intestinale, pancreatite acute, precum și după aspirații gastrice și abuzul de purgative.

Manifestările clinice ale depleției de Mg^{2+} , obișnuit intricate și chiar mascate de cele ale afecțiunii cauzale, constau în special în tulburări neuromusculare și comportamentale. Cercetările experimentale au evidențiat că depleția de Mg^{2+} provoacă la șobolani afecțiuni renale, caracterizate prin reducerea RFG, proteinurie, aminoacidurie, fosfaturie, kaliurie, uneori calciurie, alteori diminuarea capacității de concentrare, iar după o săptămînă de depleție magnezică apariția unei microlitiază în segmentul subțire al ansei Henle, apoi a unor calculi în interiorul tubilor, care obstruează lumenul și apoi duc la distrugerea nefronului. Nu se cunoaște mecanismul calcificării renale în deficitul experimental de Mg^{2+} , dar probabil că intervin mai mulți factori, printre care: hipomagneziuria, alcalinitatea urinară, hipercalcemia, fosfaturia, hipocitraturia etc.

Hipermagneziemia

Hipermagneziemia este prezentă la mulți pacienți cu insuficiență renală cronică, pe un lot de uremici creșterea concentrației magneziului total a fost găsită la jumătate din ei și cea a Mg^{2+} la o treime (87), modificări explicate în mare parte prin legarea Mg^{2+} de anionii reținuți în sine în asemenea condiții.

Manifestările clinice ale hipermagneziemiei constau în întârzierea transmiterii neuromusculare, deprimarea sistemului nervos central cu somnolență și comă, hipotensiune, tulburări de conducere cardiacă etc. Asemenea manifestări grave de intoxicație magnezică, rare în clinică, pot fi întâlnite la pacienții cu insuficiență renală severă, ca urmare a administrării de antiacide sau laxative conținând magneziu.

Reabsorbția sulfatilor

Sulfurul anorganic se eliberează în organism în cursul metabolismului aminoacizilor ce conțin sulfur (metionină, cistină, cisteină) de proveniență exogenă (alimentară) sau endogenă. Sulfatii se găsesc încorporați în acidul condroitin-sulfuric din substanța fundamentală a țesutului conjunctiv, cartilajelor și a oaselor, iar sulfurul intră în constituția unor substanțe de mare importanță biologică (tiamina, insulina, hormonii anterohipofizici, melanina, glutatión, acid taurocalic). Cea mai mare parte a sulfurului organic este oxidată în ficat în sulfurat anorganic, care, împreună cu cota de sulfurat anorganic absorbită din intestin, este descărcat în circulația sistemică și excretat în urină, iar o parte din sulfuratul anorganic este utilizată de ficat în procesele de detoxificare (sulfoconjugare).

Sulfurul este excretat în urină sub cele 3 forme care se găsesc și în sine (sulfur anorganic, eteri sulfurici și sulfur neutru) în cantități de 1,5—3 g/zi (exprimat ca SO_4), cantitățile excre-

tate fiind variabile în funcție de conținutul proteic al rației alimentare și de amploarea catabolismului protidic tisular. Sulfatul anorganic (de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+) reprezintă obișnuit între 85—95% din totalul sulfurului urinar, restul de 5—15% fiind constituit de eteri sulfurici, constând din săruri de Na^+ și K^+ ale compuşilor acidului fenol-sulfuric (indoxilsulfat sau indican etc.). Acești compuși, care obișnuit se excretă în cantități între 0,1—0,25 g zilnic (exprimați ca SO_4), variază cantitativ în funcție de rata producerii de substanțe fenolice în intestin, crescută în obstrucția intestinală, ileus paralytic, peritonită generalizată, febră tifoidă etc., sau generată în alte organe ca rezultat al descompunerii proteinelor tisulare sau al exsudatelor purulente, sub acțiunea bacteriilor (gangrenă, empiem, supurații pulmonare, tuberculoză excavată cu infecție secundară etc.). Sulfurul neutru, care reprezintă aproximativ 5% din totalul sulfurului urinar, constituit de: cistină, urocrom, taurină și derivații ei, tiocianat și tiosulfat, se elimină în cantități crescute în cistinurie, melanurie și unele cazuri de icter obstructiv și hepatocelular.

În condițiile unor concentrații plasmatice scăzute, sulfatii se reabsorb din urină aproape total, indicând intervenția unor mecanisme active, similare celor ale fosfaților și limitate de asemenea de un T_m de 0,110 mM/min, având deci aproximativ aceeași valoare cu cel al acestora. Saturarea mecanismului reabsorbției fosfaților de primă T_m sulfatilor și invers, dar inhibiția redusă în ambele situații indică mai degrabă o competiție pentru energie decât pentru un căraș comun (65). T_m sulfatilor este deprimat de asemenea de saturarea mecanismului de reabsorbție de către glucoză, alanină și acetoacetat, la fel ca și T_m fosfaților. În schimb, perfuzia unei soluții hipertone de NaCl (dar și a unei soluții de tiocianat sau nitrat de sodiu) inhi-

bă în mod specific numai Tm sulfaților, nu și pe cel al fosfaților, ca urmare a faptului că prezența în exces a unui anion ușor resorbabil în urina tubulară inhibă reabsorbția anionului sulfat mai greu transportabil.

Tiosulfatul este reabsorbit, dar și secretat de către celulele tubulare, secreția sa putând fi blocată în mod specific de carinamidă, substanță care nu

influențează reabsorbția nici a tiosulfatului nici a sulfaților. Utilizarea carinamidei a demonstrat existența unei competiții între sulfat și tiosulfat pentru un mecanism comun, de reabsorbție, capacitatea de transport a tiosulfatului fiind doar de 1/3 din cea a sulfatului. S-a demonstrat că sulfații, deși nu se secretă tubular, inhibă secreția tiosulfatilor (65).

Bibliografie selectivă

1. AGUS Z.S., GARDNER L.B., BECK L.H., GOLDBERG M. — *Amer. J. Physiol.*, 1973, 224, 43.
2. ANTONIOU L. D., EISNER G. M., SLATKOFF L.M., LILIENFIELD L.S. — *J. Lab. clin. Med.*, 1969, 74, 410.
3. ARDAILLOU R., FILASTRE J.P., MILHAUD G., ROUSSELET F., DELAUNAY F., RICHEL G. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1969, 131, 56.
4. BATTILANA C.A., DOBYAN D.C., LACY F.B., BHATTACHARYA J., JOHNSTON P.A., JAMISON R.L. — *J. clin. Invest.*, 1978, 62, 1 093.
5. BERLINER R.W. — *Harvey Lect.*, 1961, 55, 141.
6. BERLINER R.W., KENNEDY T.J., HILTON J.G. — *Amer. J. Physiol.*, 1950, 162, 348.
7. BOWMAN R.H., MAACK T. — *Amer. J. Physiol.*, 1972, 222, 1 499.
8. BRENNER B.M. — *Fed. Proc.*, 1977, 36, 2 599.
9. BRENNER B.M., BAYLISS CHRISTINE, DEEN W.M. — *Physiol. Rev.* 1976, 56, 502.
10. BRENNER B.M., HUMES D.N. — *New Engl. J. Med.*, 1977, 297, 148.
11. BRENNER B.M., TROY J.L., DAUGHARTY T.M. — *Amer. J. Physiol.*, 1972, 223, 1 184.
12. BRENNER B.M., TROY J.L., DAUGHARTY T.M. — *J. clin. Invest.*, 1971, 50, 1 776.
13. BRICKMAN A.S., MASSRY S.G., COBURN J.W. — *Amer. J. Physiol.* 1971, 220, 44.
14. BRADEHL J., BICKEL H. — *Clin. Nephrol.*, 1973, 1, 149.
15. COBURN J.W., HARTENBOWER D. L., MASSRY S.G. — *Amer. J. Physiol.*, 1972, 220, 377.
16. DANTZLER W.H., SILBERNAGEL S. — *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1976, 367, 123.
17. DEQUIEDT PH. — *Lille med.*, 1979, 24, 57.
18. DEQUIEDT PH. *Lille méd.*, 1979, 24, 303.
19. DEUTSCH G. — Noțiuni de fiziologie renală. În: „Nefrologie clinică“ (sub red. Zosin C.), Edit. medicală, București, 1979, 24—62.
20. DEVIT C.E., ROSE G.A. — *Quart. J. Med.*, 1951, 20, 205.
21. DIAMOND H.S., PAOLINO J.S. — *J. clin. Invest.*, 1973, 52, 1 491.
22. EMMERSON B.T., MIROSCHE W., DOUGLAS J.B. — *Aust. N.Z.J. Med.*, 1977, 4, 353.
23. FARQUHAR M.G., PALADE G.E. — *Anat. Rec.*, 1959, 133, 378.
24. FROHNERT P., HÖHMANN B., ZWICKEL R., BAUMANN K. — *Arch. ges. Physiol.*, 1970, 315, 66, 1 977.
25. GANONG W.F. — Review of Medical Physiology, ed. a VIII-a, Lange medical Publ., Los Altos, 1977, p. 552—566.
26. GEORMĂNEANU M. — Patologia indusă prenatal, Edit. medicală, București, 1978.
27. GIEBISCH G. — *Klin. Wschr.*, 1979, 57, 1 001.
28. GOLDBERG M., AGUS S.Z., GOLDFACH S. — Renal Handling of Phosphate, Calcium and Magnesium. In: „The Kidney“ (sub red. Brenner B.M., Rector F.C.), W.B. Saunders & Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1976, 1, 344—390.
29. GOTTSCHALCK C.W., LASSITER W.E. — Mechanisms of Urine Formation. In: „Medical Physiology“ (sub red. Mountcastle V.B.), vol. II, C.V. Mosby & Comp., Saint Louis, 1974, p. 1 065.
30. GRANTHAM J. J. — Renal Transport and Secretion of Potassium In: „The

- Kidney" (sub red. Brenner B.M., Rector F.C.), W.B. Saunders & Comp., Philadelphia — Londra — Toronto, 1976, 299—317.
31. GRAY S.P., MORRIS J.E., BROOKS C.J. — *Clin. Soc. Molec. Med.* 1973, 45, 751.
 32. GREENE M.L., MARCUS R., AURBACH G.D., KAZANU E.S., SEEGUILLER J.E. — *Amer. J. Med.*, 1972, 53, 361.
 33. GÜNTHER R., SILHERNAGEL S., DEETJEN P. — *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1979.
 34. GUTMAN A.B., YU T.F. — *Trans. Ass. Amer. Phycns*, 1961, 74, 353.
 - 34a. GUYTON A.C. — Textbook of medical Physiology Ed. V-a W.B., Saunders Comp. Philadelphia — London — Toronto 1976, 386.
 35. HARE D., STALTE H. — *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1972, 331, 207.
 36. HEMS D.A. — Carbohydrate metabolism in relation to Kidney function, in Renal Metabolism in Relation to Renal Function. Hans Huber Publ. Berna, Stuttgart, Viena 1976, pp. 26—35.
 37. HOLMES E.W., KELLEY W.N. — The Renal Pathophysiology of the Gout. In: „Pathophysiology of the Kidney" (sub red. Kurtzman D.A., Martinez-Maldonado M.) Charles C. Thomas Publ., Springfield, 1976, 696—735.
 38. HUGHEY R.P., RANKIN B.B., ELEE J.S., CURTHOUP N.P. — *Arch. Biochem.*, 1978, 186, 211.
 39. HYTTEN F.E., CHEYNE J. — *J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth.*, 1972, 73, 424.
 40. JAMISON R.L., LACY F.B., PENELL J.P., SANJANA V.M. — *Kidney Int.*, 1976, 9, 323.
 41. KARNOVSKY M.J., HINSWORTH S. M. — The Structural Basis of Glomerular Filtration. In: Advances in Nephrology" (sub red. Hamburger J., Crosnier J., Maxwell M.H.) vol. VII, Year Book Medical Publ., Chicago, 1972.
 - 41a. KENNY A.J., BOOTH A.G. — *Biochem. Soc. Trans.* 1976, 4, 1011.
 42. KLINENBERG J.R., KIPPEN L. — *J. Lab. clin. Med.*, 1970, 75, 503.
 43. KOKKO J. — Proximal Tubular Reabsorption. In: „Pathophysiology of the Kidney" (sub red. Kurtzman N.A., Martinez-Maldonado M.). Charles Thomas Publ., Springfield, 1977, p. 125—156.
 44. KURTZMAN N.A., VEERASAMY K.G. — *Arch. intern. Med.*, 1973, 131, 901.
 45. LAMBERT P.P., GREGOIRE F., MALMENDIER C. — *Rev. franç. Etud. clin. biol.*, 1957, 2, 15.
 46. LATNER L.L. — Cantarow and Trumper Clinical Biochemistry ed. a VII-a, W.B. Saunders & Comp., Philadelphia — Londra — Toronto, 1975, 533—540.
 47. LEAF A., COTRAN R.S. — Renal Pathophysiology. Oxford University Press, 1976.
 48. LENNAN E.J., PIERING W.F. — *J. clin. Invest.*, 1970, 49, 1458.
 49. LINGARD J.M., TURNER B., WILLIAMS D.A., YOUNG J.A. — *J. exp. Biol. med. Sci.*, 1974, 52, 687.
 50. LOTTA H. — *J. Ultrastruct. Res.*, 1970, 32, 526.
 51. MADDOX D.A., DEEN W.M. și colab. — *Kidney Int.*, 1974, 5, 271.
 52. MALNIC S., KLOSE R.M., GIEBISCH G. — *Amer. J. Physiol.*, 1966, 211, 529.
 53. MARX J.S., WOODARD C.J., AURBACH C.D. — *Science*, 1972, 178, 999.
 54. MASSRY G.G., COBURN J.W., CHAPMAN L.W., KLEEMAN C.R. — *J. Lab. clin. Med.*, 1968, 71, 212.
 - 54a. MC. PHAUL., SIMONAITIS J. — *Clin. Invest.*, 1968, 47, 701.
 55. MONASTERIO G., OLIVER J., MINE-NERSAN G., PARDELL G., MARRINOZZI W., MacDONELL M. — *Amer. J. Med.*, 1964, 37, 44.
 56. MORGAN J.M., HARTLEY M.W., MILLER R.E. — *Arch. intern. Med.*, 1966, 118, 17.
 57. MURAYAMA Y., MOREL F., LeGRIMELLE C. — *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1972, 333, 1.
 58. NEY R.L., KELLY G., BARTTER F.C. — *Endocrinology*, 1968, 82, 760.
 59. O'BRIEN și colab., — Laboratory Manual of Pediatric, Microbiochem-Techniques, ed. a IV-a Harper & Brothers, New York, 1968, p. 35.
 60. OKEN D.E. — Proteinuria and Aminoaciduria. In: „Pathophysiology of the Kidney" (sub red. Kurtzman N.A., Martinez-Maldonado M.) Charles C. Thomas Publ., Springfield, 1977, p. 739—774.
 61. O'NEIL R.G., HOLMAN S.I. — *Amer. J. Physiol.*, 1977, 233, p. 544.
 62. ORLOVSKI M., MEISTER A. — *Proc. nat. Acad. Sci. (N.Y.)*, 1970, 67, 1246.
 63. PAILLARD F., ARDAILLOU R., MALENDIN G., FILLARTRE J. P., PRICE S. — *J. Lab. clin. Med.*, 1972, 80, 200.
 64. PAPPENHEIMER J.R., RANKIN E.M., BURRERO L. M. — *Amer. J. Physiol.*, 1951, 167, 13.

65. PITTS R.F. — Physiology of the Kidney and Body Fluids ed. a III-a, Year Book Medical Publ. Chicago, 1974, 12—98.
66. POSTLETHWAITE A.E., GUTMAN R.A., KELLEY W.M. — Metabolism, 1974, 23, 771.
67. PULLMAN T.N., OPARIL S., CARONE R.F. — *Amer. J. Physiol.*, 1975, 228, 747.
68. REUBI F.G. — Glucose Titration in Renal Glycosuria. In: „The Kidney“ (sub red. Lewis A.A., Wolstenholme G.E.) Little, Brown, Boston, 1954, p. 96—106.
68. RICHARDS A.N. — *Proc. roy. Soc.*, 1938, 26, 398.
- 68a. RIESELBACH R.E., SORENSON L.B., SHEL P W.D. — *Ann. Intern. Med.* 1970, 73, 359.
70. ROSEMBERG L.E., DOWNING S., DURANT J.L., SEGAL S. — *J. clin. Invest.*, 1966, 45, 365.
71. SHANNON J.A., FISCHER S. — *Amer. J. Physiol.*, 1938, 122, 765.
72. SIGGARD-ANDERSON O. — *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1962, 41, 1—20.
73. SILBERNAGEL S. — *Klin. Wschr.*, 1979, 57, 1 009.
74. SILBERNAGEL S. — Renal Tubular Reabsorption of Amine Acids and Peptides. In: „New Aspects on renal function“, *Excerpta Medica*, International Congress, Series nr. 422, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1978.
75. SPERLING O., WEINBERG A., OLIVER L., LIBERMAN V.A., DE VRIES A. — *Ann. intern. Med.*, 1974, 80, 482.
76. STEELE T.H. RIESELBACH R.R. — *Amer. J. med.*, 1967, 43, 876.
77. STEELE T.H., RIESELBACH R.E. — Renal Handling of Urate and Other Organic Anions. In: „The Kidney“ (sub red. Brenner B.M., Rectar F.C.), W.B. Saunders & Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1975, p. 446—476.
78. STOLTE H., HARE D., BOYLAN J.W. — *Pflüger Arch. ges. Physiol*, 1972, 331, 196.
79. STONER L.C., BURG M.B., ORLOFF J. — *Amer. J. Physiol.*, 1974, 227, 453.
80. TAYOR A.N., WASSERMAN R.H. — *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 1967, 119, 576.
81. TEODORESCU EXARCU I. — Metabolismul protidelor. In: *Patologie biochimică*, Edit. medicală, București, 1974, p. 425—500.
82. TUNE B.M., BURG M.B. — *Amer. J. Physiol.*, 1971, 221, 581.
83. VENKATACHALAM M.A., KARNOVSKY M.J., FAHIMI H.D., COTRAN R.S. — *J. exper. Med.*, 1970, 137, 453.
84. VÖKL H., SILHERNAGEL S. — *Pflügers. Arch. ges. Physiol.*, 1978, 373, R. 30.
85. WALKER A.M., BOTT P.A., OLIVER J., MCDOWELL M.C. — *Amer. J. Physiol.*, 1941, 134, 580.
86. WALSER M. — *Amer. J. Physiol.*, 1961, 200, 1 099.
87. WALSER M. — *Amer. J. Physiol.*, 1961, 201, 796.
88. WALSER M. — Calcium-sodium Interdependence in Renal Transport. In: „Renal Pharmacology“ (sub red. Fischer J.W., Cafruny E.J.), Appleton Century Croft, New York, 1971, p. 25—41.
89. WILLIS L.R., SCHNEIDER E.G., LYNCH R.E., KNOX F.G. — *Amer. J. Physiol.*, 1972, 223, 34.
90. WRIGHT F.S., GIEBISCH G. — *Amer. J. Physiol.*, 1978, 235, F. 515.
91. WYNGAARDEN J.B. — *Advanc. metab. Disord.*, 1965, 2, 39.
92. WYNGAARDEN J.B. — *New Engl. J. Med.*, 1970, 283, 1 170.

FUNCȚIILE RENALE ÎN MENȚINEREA HOMEOSTAZIEI VOLUMULUI ȘI OSMOLALITĂȚII LICHIDELOR ORGANISMULUI

Fiziologia echilibrului hidro-salin

Volumul și osmolalitatea lichidelor organismului prezintă variații minime în condiții fiziologice, deși aportul de apă și electroliți se face în proporții foarte variabile, diferite de cele existente în diverse sectoare hidrice. Homeostazia volumului și osmolalității acestor lichide se realizează grație unor mecanisme complexe, care mențin un echilibru dinamic permanent între aportul și eliminările hidro-electrolitice, atât prin reglarea adecvată a aportului de apă și electroliți, cât mai ales prin reglarea eliminărilor hidro-electrolitice pe diverse căi, și în special pe cale renală. Rinichii, sub acțiunea unor mecanisme de reglare extrem de sensibile și eficiente, declanșate de tendințele de modificare a volumului și/sau a osmolalității lichidelor extracelulare și plasmatică, pot adapta eliminările hidro-electrolitice urinare în funcție de necesitățile organismului, eliminând cantități diferite de urină cu densitate variată.

Anatomia sectoarelor și compartimentelor hidro-electrolitice

Organismul uman conține mari cantități de apă atât în interiorul celulelor — toate reacțiile biochimice având loc în mediul apos —, cât și extracelular, fiecare celulă fiind înconju-

rată de lichidele interstițiale — adevăratul mediu intern —, prin intermediul căruia au loc schimburile bidirecționale dintre sine și celule, realizându-se aportul de materiale plastice și energetice necesare și eliminându-se cataboliții rezultați prin activitatea celulară.

Apa totală reprezintă la adultul normal 60% din greutatea corporală la bărbat și 50% la femeie, diferența fiind datorată proporției mai mari la femeie a țesutului adipos, care conține un procent mult mai redus de apă comparativ cu alte țesuturi (fiecare gram de lipide este asociat în organism cu 0,1 grame apă comparativ cu protidele și glicogenul asociate cu 3 grame apă). La nou-născut proporția de apă este de 75% din greutatea corporală, conținutul hidric scăzând apoi, în special în primii 10 ani, prin diminuarea apei extracelulare. Apa totală a organismului și conținutul hidric al fiecărui țesut se află în două mari sectoare — celular și extracelular —, separate prin membranele complexe celulare, care, deși permit realizarea unor intense schimburi hidro-electrolitice, mențin diferențele constituției biochimice a celor două medii lichidiene pe care le separă (14)(4).

Apa celulară, constituind 40% din greutatea corporală la bărbat, 30% la femeie și 35% la nou-născut, este prezentă atât în citoplasmă și nucleu, cât și în diversele organite intracito-

plasmatice (mitocondrii, aparat Golgi, reticul endoplasmic, ribosomi, lisosomi etc.), diversele compartimente hidrice intracelulare fiind separate prin membrane, care le mențin individualitatea morfologică și compoziția biochimică. Apa celulară este doar parțial mobilizabilă sub acțiunea forțelor osmotice extracelulare, o bună parte fiind legată în structura macromoleculelor celulare.

Apa extracelulară, care reprezintă la adulții de ambele sexe aproximativ 20% din greutatea corporală și la nou-născut 40%, este subîmpărțită în mai multe compartimente cu structură biochimică caracteristică:

a) apa intravasculară — componenta necelulară a sîngelui — reprezintă 4% din greutatea corporală atât la adulți cît și la nou-născuți și este separată de lichidele interstițiale prin membranele capilare;

b) lichidele interstițiale — un ultrafiltrat plasmatic care scaldă toate celulele — reprezintă în medie 16% din greutatea corporală a adultului și 35% din aceea a nou-născutului și se află în proporție de 99% fixată în gelul din spațiile intercelulare, ceea ce nu împiedică însă existența unei circulații foarte intense a substanțelor dizolvate prin procese de difuziune;

c) lichidele transcelulare (lichidul cefalo-rahidian, lichidele intraoculare, articulare, seroase etc.) constituie doar

aproximativ 1,5% din greutatea corporală; obișnuit în acest compartiment este înglobată și apa sucurilor digestive, secretate zilnic în cantități de 6-8 litri, dar care se reabsoarbe apoi aproape în totalitate;

d) apa din țesutul conjunctiv dens, oase și cartilaje realizează aproximativ 10% din greutatea corporală, dar are o circulație foarte lentă și redusă, de aceea unii autori nici nu o mai menționează.

Din datele prezentate rezultă că organismul unui adult normal de 70 kg conține aproximativ 42 l apă, din care 28 l în sectorul celular și 14 l în sectorul extracelular (4 l intravascular și 10 l în lichidele interstițiale și extravasculare) (12).

Volumul și osmolalitatea sectoarelor și compartimentelor hidro-electrolitice depind de conținutul lor în substanțe dizolvate, deoarece apa este transportată pasiv prin membranele celulare și intracelulare pe baza unor gradiente presionale (hidrostatice, osmotice, coloidosmotice etc.). Dintre substanțele prezente în soluția apoasă un rol fundamental pentru menținerea volumului și tonicității lichidelor organismului dețin electroliții, a căror concentrație este diferită în diversele sectoare și compartimente. Din fig. 42 și tabelul VII, în care sînt prezentate

TABELUL VII

CONCENTRAȚIA PRINCIPALILOR ELECTROLIȚI ÎN PLASMĂ, LICHIDELE INTERȘIȚIALE ȘI LICHIDELE CELULARE (mEq/l)

| Anioni | Plasmă | Lichide interst. | Lichide celulare | Cationi | Plasmă | Lichide interst. | Lichide celulare |
|-------------------------------|--------|------------------|------------------|------------------|--------|------------------|------------------|
| Cl ⁻ | 103 | 114 | 15 | Na ⁺ | 143 | 137 | 10—37 |
| HCO ₃ ⁻ | 26 | 31 | 20 | K ⁺ | 4 | 4 | 70—400 |
| Fosfat | 2 | 2 | 100 | Ca ²⁺ | 5 | 5 | 2 |
| Sulfat | 1 | 1 | 20 | Mg ²⁺ | 2 | 2 | 50 |
| Proteine | 16 | 1 | 65 | | | | |
| Ac. organici | 6 | 7 | — | | | | |
| Total anioni | 154 | 156 | | Total cationi | 154 | 156 | |

structurile ionice ale sectoarelor lichidiene celular și extracelular (vascular și interstițial), reies diferențe semnificative, în special în ceea ce privește concentrațiile Na^+ și K^+ , sodiul, principalul cation extracelular, avînd o concentrație redusă în lichidele celu-

Schimbările hidro-electrolitice dintre sectoare și compartimente

Între cele două sectoare principale (celular și extracelular) au loc permanent importante schimburi hidrice și electrolitice, atât prin procese de difuziune, cît mai ales prin transport activ. Structura și compoziția biochimică a celor două sectoare se mențin aproape nemodificate — deși permanent acționează o serie de factori care tind să le modifice — grație permeabilității selective a membranelor celulare și a unor mecanisme active membranare („pompa cuplată de Na^+-K^+ ”). Membranele celulare sînt permeabile pentru apă și multe molecule mici (uree, creatinină etc.), în schimb, sînt foarte puțin permeabile pentru macromoleculele proteice și au o permeabilitate limitată pentru unii ioni anorganici. Aceste proprietăți explică faptul că ajustările necesitate de modificările osmolalității lichidelor extracelulare se realizează obișnuit prin transferuri transmembranare de apă și nu prin schimburi electrolitice.

Gradienții de concentrație ai Na^+ și K^+ între celule și lichidele extracelulare se mențin cu rigurozitate — cu toate că Na^+ pătrunde permanent în celule pe baza gradienților de concentrație și de potențial electric și, concomitent, K^+ părăsește celulele pentru menținerea potențialului electric — prin activitatea unor mecanisme active, care funcționează cu consum de energie, furnizată de metabolismul celular, eliminînd Na^+ din celulă și reintroducînd K^+ („pompa cuplată de Na^+-K^+ ”). Transferurile Cl^- și HCO_3^- se fac pasiv, acești anioni însoțind obișnuit Na^+ și putînd stră-

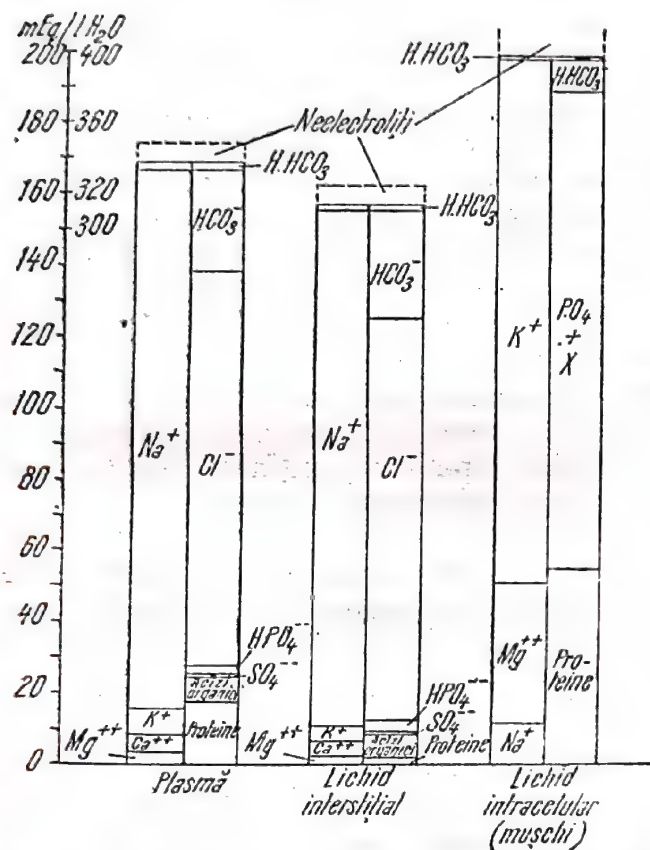


Fig. 42 — Concentrația în electroliți a diferitelor sectoare și compartimente ale organismului. (după Gamble, 1964).

lare, iar potasiul, principalul cation celular, fiind prezent doar în concentrații mici în lichidele extracelulare. Diferențele ionice minime dintre plasmă și lichidele interstițiale se datorează prezenței proteinelor practic numai în plasmă, fapt care impune — conform echilibrului Gibbs-Donnan — o ușoară creștere a concentrației cationilor plasmatici și o ușoară scădere a concentrației anionilor difuzibili.

bate liber membranele celulare, iar apa trece dintr-un sector în celălalt pe baza gradientilor osmotici.

Importante schimburi au loc între plasmă și lichidele interstițiale, în decurs de un minut realizându-se extravazarea a aproximativ $3/4$ din volumul plasmatic total și, concomitent, reintrind în vase aceeași cantitate de lichide. În cadrul acestor schimburi peretele capilar se comportă ca o membrană semipermeabilă, permițând trecerea liberă a apei, a substanțelor micromoleculare și a electroliților (dar nu și a proteinelor) pe baza unor gradienti presionali.

Prezența predominantă a unui anumit constituent într-un sector sau compartiment hidric și anume a K^+ în sectorul celular, a Na^+ în sectorul extracelular și a proteinelor în compartimentul vascular, păstrată cu strictețe grație proprietăților membranelor care separă aceste medii lichidiene și a mecanismelor active menționate, permite menținerea cu variații minime a volumului și osmolalității lor, cu condiția circulației permanente a lichidelor interstițiale, dependentă de volumul lichidelor extracelulare și volemie și, bineînțeles, de o hemodinamică adecvată.

Reglarea volumului și osmolalității sectoarelor hidro-electrolitice

Volumul și osmolalitatea sectorului extracelular tind să se modifice permanent și ca urmare să provoace și modificări ale lichidelor celulare, atât ca urmare a metabolismului celular, cât și a aportului în proporții neconcordante de apă și electroliți și a pierderilor hidrice cu un variat conținut electrolitic pe diverse căi. Cu toate acestea atât volumul cât și osmolalitatea lichidelor din sectoarele și compartimentele hidrice ale organismului se

mențin aproape constante în condiții fiziologice, grație activității unor mecanisme de reglare extrem de eficiente, mobilizate prompt de îndată ce apar modificări minime ale acestor doi parametri ai lichidelor interstițiale și intravasculare.

Proteinele plasmatice dețin un rol important în menținerea volemiei și în controlul schimburilor lichidiene dintre plasmă și lichidele interstițiale. Dar, în condiții fiziologice variațiile concentrației lor plasmatice sînt minime și, de aceea, rolul fundamental în reglarea permanentă a volumului și tonicității plasmatice și a lichidelor extracelulare, și indirect ale celor celulare, revine Na^+ , cel mai abundent cation extracelular, reprezentînd 90 — 95% din totalul substanțelor osmotice active prezente în lichidele extracelulare. Cu toate că există mari cantități de Na^+ în afara lichidelor extracelulare difuzibile (în celule, adsorbite pe structura cristalină a osului și legate de collagen sau țesutul conjunctiv), importantă pentru menținerea în limite normale a volumului și osmolalității lichidelor extracelulare este concentrația plasmatică a Na^+ , care prezintă variații individuale între 136-143 mEq/l. Creșterile sau scăderile concentrației Na^+ plasmatic se însoțesc de modificări corespunzătoare ale volemiei și osmolalității plasmatice, care mobilizează rapid și energic mecanismele de reglare ce tind să readucă la normal constantele dereglate. Un rol deosebit de important în menținerea homeostaziei volumului și osmolalității lichidelor celulare și extracelulare îl are activitatea „pompei cuplate de Na^+-K^+ ” care contribuie la menținerea unei concentrații scăzute de Na^+ în celule și prezența unor cantități ridicate de Na^+ la exteriorul celulei, contrabalansînd osmotice efectul anumitor macromolecule foarte puțin difuzibile din citoplasmă și organele celulare. Din cauza electronegativității lichidelor intracelulare Cl^- și alți anioni difuzibili

sînt în parte eliminați din celule. Astfel, în condiții fiziologice se realizează o stare de echilibru dinamic, lichidele intracelulare avînd aceeași osmolalitate cu cele extracelulare —, cu toate diferențele compoziției lor biochimice — și, ca urmare, nu loc transporturi echilibrate de apă între cele două sectoare.

Importanța „pompei cuplate de Na^+ — K^+ ” pentru menținerea volumului lichidelor intracelulare este dovedită de faptul că inhibarea metabolismului celular (prin răcire), cu scădere consecutivă a energogenezei, permite intrarea și acumularea în celule a Na^+ și Cl^- , concomitent cu ieșirea K^+ . Astfel se ajunge la un câștig net ionic intracelular care atrage apă din mediile extracelulare, provocînd tumefierea celulelor (*swelling*).

Variațiile mici ale concentrației Na^+ în lichidele extracelulare (și în plasmă), însoțite de modificări corespunzătoare ale volumului și osmolalității, sînt corectate prompt prin transferuri adecvate de apă din sau în mediul celular, pe baza gradientilor osmotici — în cadrul aceluiași capital hidric —, pînă la restabilirea echilibrului osmotic între cele două sectoare și readucerea la normal a volumului lichidelor extracelulare (și a volemiei). În cazul ingestiei sau al administrării unei cantități crescute de Na^+ , volumul lichidelor extracelulare se expandează, avînd ca rezultat augmentarea fluxului sanguin renal și RFG și eliminarea crescută de Na^+ prin urină, iar în cazul depleției de Na^+ cu contracția volumului extracelular și a volemiei, RFG scade, filtrează mai puțin Na^+ și, prin creșterea reabsorbției tubulare de Na^+ , ionul este conservat în organism. În situațiile în care prin aceste mecanisme nu se poate realiza normalizarea volumică și/ sau osmotică a lichidelor extracelulare, devierile de la normal ale acestor parametri vor influența receptorii specifici intravasculari (volum-și osmoreceptori), precum și anumiți

centri nervoși hipotalamici, declanșînd mecanismele de reglare. Aceste mecanisme, prin modificarea aportului hidro-salin, dar mai ales prin modificarea eliminărilor hidro-saline pe diverse căi și în primul rînd pe cale urinară, vor normaliza devierile moderate ale volumului și/ sau osmolalității lichidelor extracelulare.

Aportul hidric

Aportul hidric, corelat strîns cu aportul de sare, se realizează prin ingestia unor cantități suplimentare de apă, proces controlat prin senzația de sete. Dorința conștientă de apă este o senzație subiectivă, care apare în condițiile unui deficit hidric sau a creșterii osmolalității lichidelor organismului și de aceea deține un rol fundamental în reglarea volumului și tonicității acestora. Integrarea și coordonarea diversilor stimuli, care semnalizează necesitatea unor cantități suplimentare de apă, se face într-o zonă hipotalamică situată ventromedial și anterior — centrul setei —, în strînsă vecinătate cu centrul care secretă hormonul antidiuretic. Între acești nuclei hipotalamici există de altfel strînse legături funcționale, stimulii care declanșează senzația de sete producînd și descărcări de ADH, iar cei care inhibă setea determinînd sistarea descărcării hormonului. Stimularea electrică a centrului setei sau injectarea locală de ser clorurat hipertonic declanșează o intensă polidipsie, animalul — chiar bine hidratat anterior — ingerînd cantități de apă care pot ajunge pînă la 40% din greutate, determinînd intoxicație cu apă și hemoliză intravasculară prin hipoosmolalitate plasmatică. Distrugerea centrului setei este urmată de hipodipsie pînă la adipsie, cu toate că animalul face o deshidratare hipertonică care se accentuează progresiv.

Stimulul major, care declanșează în condiții fiziologice senzația de sete,

este scăderea apei totale din organism cu creșterea concomitentă a osmolalității cu 1–2% — setea hiperosmolară. Dar senzația de sete poate fi și consecința diminuării izoosmotice a volumului lichidelor extracelulare și a volumului sanguin efectiv circulant prin pierderi de sânge, plasmă sau lichide izotonice — setea hipovolemica (non-osmolară). Deoarece leziunile hipotalamusului lateral afectează atât setea hiperosmolară cât și pe cea hipovolemica, se admite că celulele centrului setei ar deține rol atât de osmoreceptori cât și de volumreceptori. Dar și stimularea baroreceptorilor sinocarotidieni și intratoracici produce atât senzația de sete cât și descărcarea de ADH, dovedind participarea unui mecanism reflex în producerea setei hipovolemice. De asemenea s-a dovedit că în producerea setei hipovolemice intervine și sistemul renină-angiotensină, injectarea de angiotensină în hipotalamusul anterior provocând sete, iar hipovolemiile izoosmotice nu se mai însoțesc de sete la animale nefrectomizate. Se pare că angiotensina acționează direct asupra celulelor centrului hipotalamic facilitând intrarea Na^+ în celule, iar activitatea acestor neuroni ar fi condiționată de concentrația intracelulară a Na^+ .

Eliminările hidro-saline

Eliminările hidro-saline se realizează pe mai multe căi (pulmonară, cutanată, digestivă și mai ales renală) și sunt controlate de mecanisme diferite. Astfel pierderile, exclusiv hidrice, prin saturarea cu vaporii de apă a aerului expirat și evaporarea transcutanată, nu depind de starea de hidratare a organismului și nici nu sunt controlate de mecanismele de reglare a echilibrului de hidro-salin, ci de gradientul de temperatură dintre aer și suprafața de evaporare, saturația în vaporii de apă a aerului, necesitățile termolitice etc. Pierderile hidro-saline

prin transpirație sunt condiționate în primul rând de necesitățile termolitice, iar eliminările digestive sunt minime în condiții fiziologice, fiind controlate de mecanismele care reglează absorbția intestinală. Singura cale reglabilă, prin care se pot elimina cantități variabile de apă și sare în funcție de starea echilibrelor hidro-salin și acido-bazic, este calea renală. Într-adevăr rinichiul poate elimina urină cu concentrații variate între 30 și 1 400 mOsm/l, deci concentrații de la valori inferioare celor ale ultrafiltratului plasmatic, până la valori de 5 ori superioare acestuia. Dar, deoarece capacitatea de concentrare urinară nu poate depăși 1 400 mOsm/l (greutate specifică 1 035), pentru a se putea elimina în totalitate produșii de catabolism ai unui organism în echilibru metabolic este necesar ca diureza să fie de minimum 500 ml pe 24 ore, această cantitate reprezentând diureza obligatorie. Cantitățile suplimentare eliminate de rinichi constituie diureza facultativă și depind de starea de hidratare a organismului, în general fiind de aproximativ 1 000 ml/24 ore, dar în condițiile unui aport hidric crescut putând ajunge până la 3 000 ml/24 ore.

Capacitatea rinichilor de a modifica în limite foarte largi osmolalitatea urinară a constituit o condiție fundamentală în cursul evoluției filogenetice, care a permis vertebratelor ancestrale să treacă din apa mării în ape dulci și apoi din mediul acvatic în cel terestru (11). Prin capacitatea de a elimina o urină mai concentrată sau mai diluată rinichiul contribuie la menținerea constantă a volumului și osmolalității lichidelor celulare și extracelulare, în condițiile în care aportul de apă și electroliți, în proporții foarte variate, precum și eliminările pe căi extrarenale tind să modifice permanent homeostazia hidro-electrolitică. De exemplu, în prezența unui exces de apă și a tendinței de scădere

a presiunii osmotice sanguine, rinichiul mărește diureza, urina având osmolalitate inferioară celei plasmatice (hipotonă), eliminând astfel excesul de apă și economisind electroliții, iar în condițiile unor pierderi hidrice și a tendinței de creștere a osmolalității plasmatice, rinichiul diminuează diureza, eliminând o urină cu osmolalitate superioară celei plasmatice (hipertonă), astfel economisind apă și eliminând electroliți. În ambele situații, prin modificări cantitative și calitative urinare adecvate, rinichiul va contribui substanțial la menținerea homeostaziei hidro-electrolitice a organismului (13).

Mecanismele intime care stau la baza capacității renale de diluție și concentrare a urinei sînt încă incomplet elucidate, fiind extrem de complexe și intricate. Adaptarea selectivă a eliminărilor urinare hidro-electrolitice în funcție de necesitățile organismului se face la nivelul ansei Henle, dar mai ales în tubii distali și colectori, fiind rezultatul acțiunii complexe a unor factori fizici, a activității celulelor tubulare, precum și a unor hormoni care influențează eliminările hidrice și electrolitice urinare. Deși eliminările urinare hidrice sînt corelate în mare măsură cu cele electrolitice (în special cu cele de Na^+ și K^+), există și mecanisme care controlează selectiv eliminările renale de apă sau de electroliți, prin interacțiunea cărora se adaptează permanent cantitatea și conținutul electrolitic urinar față de necesitățile de moment ale organismului.

Capacitatea renală de diluție și concentrare urinară

Capacitatea renală de diluție și concentrare urinară depinde atît de anumite caracteristici structurale ale nefronilor cît și de osmolalitatea diverselor zone renale. După cum s-a menționat la capitolul „Anatomia func-

țională a nefronului“, nefronii situați în corticala renală au ansă Henle scurtă sau chiar absentă, pe cînd cei juxtamedulari au ansă lungă, pătrunzînd în profunzimea medularei renale pînă aproape de virful papilelor. În rinichii umani se găsesc toate formele intermediare între aceste două extreme, dar nefronii corticali predomină față de cei juxtamedulari (raport 7/1). Capacitatea renală de a concentra urina a fost corelată cu prezența ansei Henle, păsările și mamiferele — singurele specii care posedă ansă Henle — elimină urini concentrate, iar puterea de concentrare a urinei este direct proporțională cu lungimea ansei (fig. 43). S-a demonstrat de asemenea că porțiunea corticală a rinichiului, foarte bogat vascularizată, este izosmotică cu plasma, în timp ce zona medulară, sărac vascularizată, are o osmolalitate care crește progresiv ajungînd chiar hipertonă în segmentele cele mai interne (15). Alături de uree, care realizează 50% din osmolalitatea medularei renale, s-a dovedit că Na^+ , Cl^- și alți ioni (Ca^{2+} , NH_4^+ etc.) prezenți în lichidele interstițiale se distribuie de asemenea după un gradient de concentrație cortico-medular (8). Creșterea Na^+ și Cl^- în regiunea medulară renală unde sînt reabsorbite mari cantități de Na^+ și Cl^- din tubii proximali și distali, se datorează debitului sanguin foarte redus prin vasele drepte (1—2% din debitul arterei renale) comparativ cu irigația corticalei (90% prin capilarele peritubulare), vitezei reduse a circulației care ar împiedica îndepărtarea Na^+ și a Cl^- din lichidele interstițiale și, mai ales, mecanismului de contracurent care funcționează la nivelul ansei Henle și al vaselor drepte (7).

Inițial s-a considerat că diluția sau concentrarea urinei ar fi rezultatul acțiunii hormonului antidiuretic (ADH), care ar stimula reabsorbția activă a apei, acționînd la nivelul ansei Henle (16). Determinarea caracteristicilor

urinii recoltată prin micropuncții din diverse segmente tubulare, în opoziție cu ipoteza menționată anterior conform căreia urina ajunsă în tubii distali ar trebui să fie hipertonă, a arătat că la acest nivel urina este

soluție salină izotonică, printr-un mecanism activ care implică pompa de sodiu și care permite echilibrarea osmotică cu apă, sînt necesare aproximativ 10^{20} combinații și disocieri succesive ale Na^+ cu transportorul, în timp ce

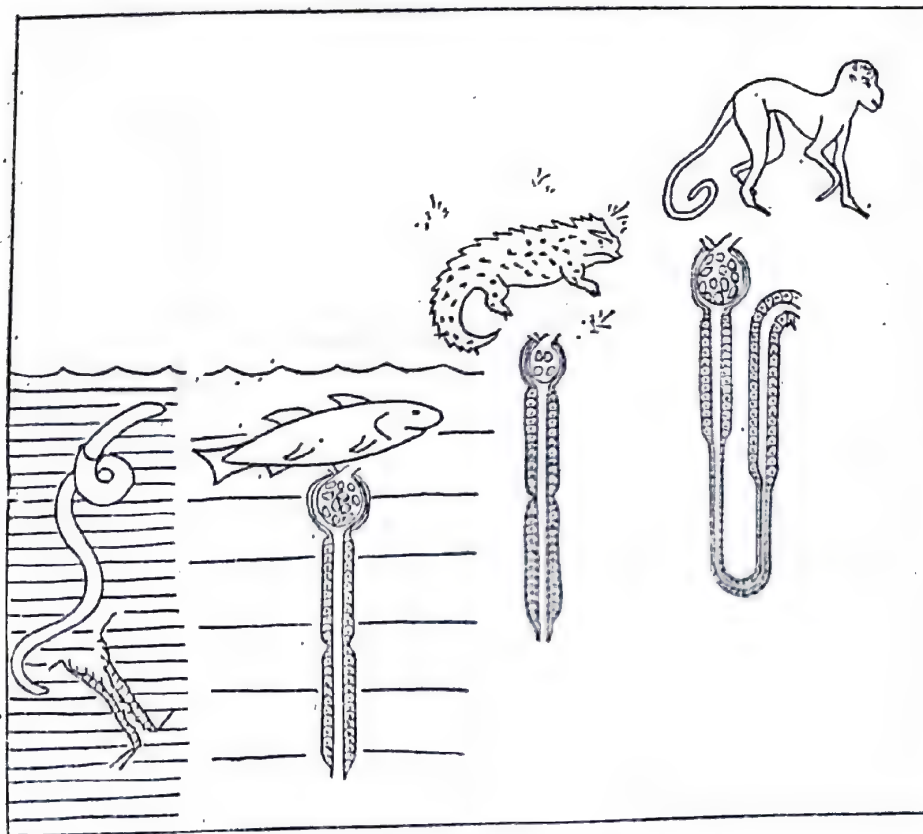


Fig. 43 — Schema dezvoltării filogenetice a ansei Henle (după Pitts, R.F., 1974).

hipo- sau izotonă. Aceste date au transferat capacitatea de concentrare a urinei la nivelul tubilor distali și colectori, ansei Henle atribuindu-i-se în procesul de concentrare a urinei doar rolul de a asigura uniformitatea osmotică a lichidului tubular și a singelui înainte de elaborarea urinei definitive, care are loc în segmentele terminale ale nefronului (16).

Mecanismul de concentrare a urinei prin reabsorbția activă a apei s-a considerat că ar fi un proces metabolic intens consumator de energie, în timp ce reabsorbția activă a ionilor și echilibrarea osmotică cu apa ar fi procese mai puțin costisitoare energetic. Această ipoteză se bazează pe constatarea că pentru reabsorbția unui ml de

reabsorbția apei printr-un mecanism activ de pompă, care ar impune apoi difuziunea pasivă a Na^+ , ar necesita de 300 de ori mai multe combinații și disocieri ale apei cu transportorul comparativ cu primul mecanism (16). Potrivit acestei ipoteze necesitățile energetice pentru concentrarea urinei prin mecanismul de transport activ al apei ar depăși cu mult rezervele energetice disponibile ale rinichiului, ipoteză imposibil de admis, cu atât mai mult cu cât în mod obișnuit diferitele procese în organism se desfășoară cu un consum energetic minim.

Concepțiile actuale privind mecanismul diluției și concentrării urinei se bazează pe ipoteza sistemului de schimb contracurent, deși în ultimul

timp au fost propuse și alte ipoteze mai complicate, matematizate, ca de exemplu ipoteza care preconizează un model activ ce ar acționa proximal și unul pasiv cu sediul la niveluri mai distale (Stephenson, 1973), sau ipoteza mecanismelor pasive (Kokko și Rec-tor, 1972), ipoteze care nu pot expli-ca decât parțial capacitatea renală de diluție și concentrare. Mecanismul di-luției și concentrării urinare prin sis-temul de schimb contracurent furni-zează o explicație plauzibilă pentru mișcarea pasivă a apei, secundară trans-ferului electrolitilor, eliminând posi-bilitatea transportului activ al apei.

Sistemul de schimb contracurent este utilizat de mult în tehnică pentru economisirea energiei. Astfel aerul rece care intră în furnale este încălzit, fiind trecut prin conducte paralele cu cele prin care iese aerul cald din fur-nal. Datorită apropierii celor două conducte are loc un schimb de ener-gie termică prin contracurent, căldu-ra aerului ce iese din furnal fiind recuperată parțial și încălzind aerul ce intră în furnal. În modelul termic ilustrat în fig. 44 A în tub intră un lichid cu o rată constantă (10 ml/minut) la o temperatură de 30° și, fiind supus unei surse de căldură (100 cal/minut), părăsește tubul avînd o temperatură de 40°. Dacă tubul se îndoaie (fig. 44 B) se creiază condiții pentru un schimb multiplicator con-tracurent, fiind împiedicate pierderile de căldură și devenind posibile schim-burile termice între cele două ramuri ale tubului, deși temperatura de emer-gență este aceeași, temperatura de-a lungul sistemului de contracurent va fi mai mare decât în primul caz, deoa-rece o parte din căldură va fi trans-ferată din porțiunea emergentă a tubu-lui în cea de intrare.

Același mecanism intervine și în cazul a două fluide cu concentrații diferite care circulă prin conducte alăturate în sens invers, prin schim-

bul concomitent realizîndu-se o con-centrare mai mare la punctul de jonc-tiune între tubul descendent și cel ascendent. Creșterea concentrației prin acest mecanism demonstrează că în anumite condiții un efect elementar

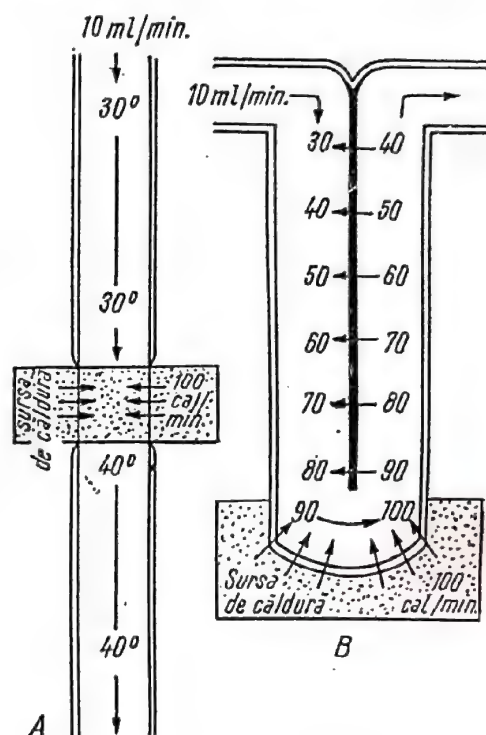


Fig. 44 — Principiul schimbului contracurent ilustrat pe modele termice (după Pitts, R.F., 1974).

care se desfășoară transversal suferă o sumă în sens longitudinal, în așa fel încît la extremitatea închisă a sistemului se obține în final un efect mult mai mare decât cel elementar.

Bazîndu-se pe constatarea că numai păsările și mamiferele posedă ansa Henle cu cele două ramuri paralele foarte apropiate una de cealaltă, rea-lizînd aspectul unei agrafe de păr și pe faptul că sensul scurgerii lichidu-lui este invers în cele două ramuri ale ansei, Wirtz, Hargitay și Kuhn (1951) (9) au emis ipoteza că în medulara renală se realizează concentrația uri-nii prin intervenția unui mecanism multiplicator contracurent. Concentra-rea urinii prin mecanismul multipli-

cator contracurent presupune că cele două ramuri ale ansei Henle nu sînt în apozitie, ci sînt separate de un mic volum de lichid interstițial și că ramura descendentă a ansei este permeabilă pentru apă, dar nu și pentru Na^+ ,

rența de concentrație, printr-un transport activ de Na^+ . Pomparea activă a Na^+ din lumenul ramurii ascendente a ansei Henle în lichidul interstițial al medularei renale realizează un gradient longitudinal mai mare de 900

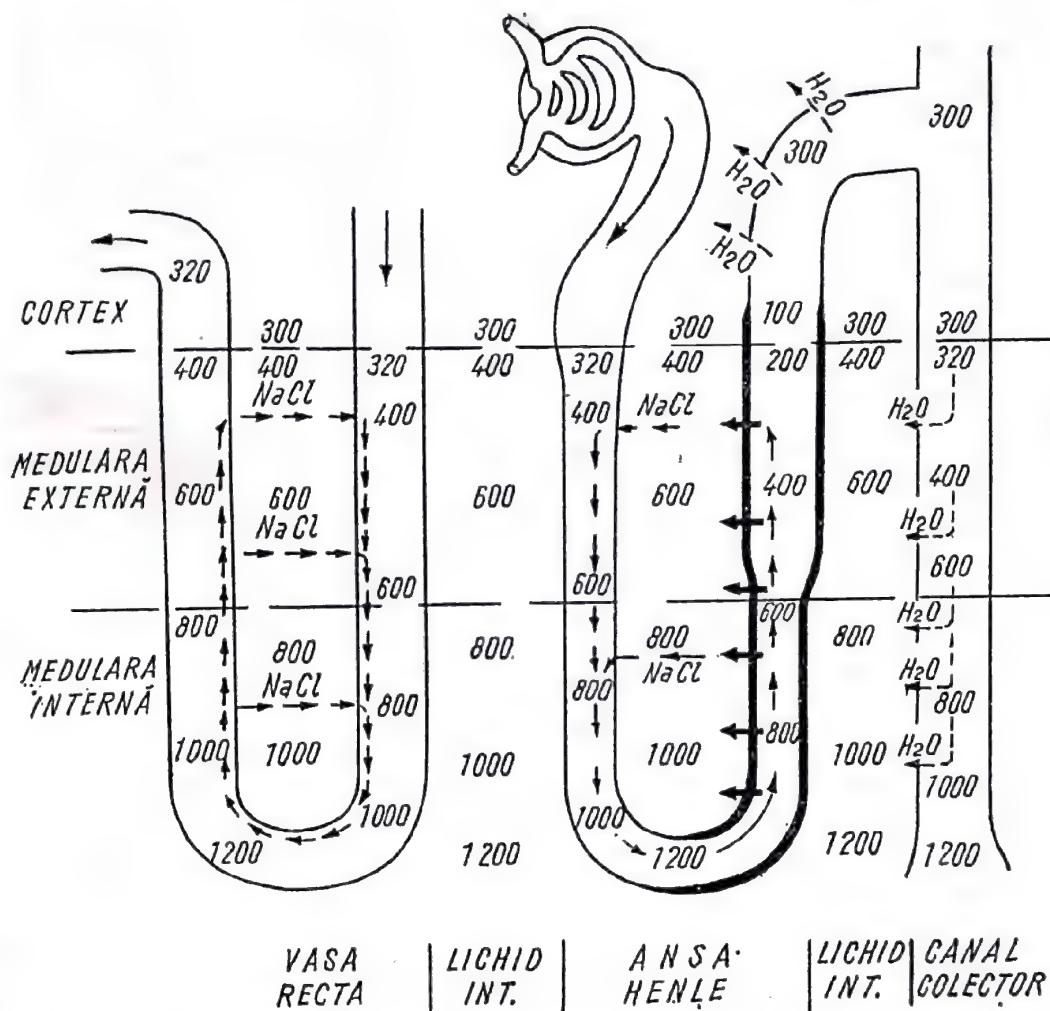


Fig. 45 — Concentrarea urinei prin mecanismul multiplicator contracurent (valorile numerice sînt date în mOsm/l), (după Guyton, A.G., 1976).

în timp ce ramura ascendentă este impermeabilă pentru apă și permeabilă pentru Na^+ . Ca urmare, se creează o diferență de concentrație între lichidele din cele două ramuri paralele ale ansei, diferență care se amplifică paralel cu lungimea ramurilor, ceea ce face ca în lichidul tubular, care circulă dinspre corticală spre medulară și apoi în contracurent din medulară spre corticală, să crească dife-

mOsm/l între porțiunea inițială a ramurii ascendente (300 mOsm/l) și bucla ansei Henle (1 200 mOsm/l) (fig. 45).

Membrana tubului proximal este foarte permeabilă pentru apă și ca urmare orice substanță care se reabsoarbe atrage după sine prin osmoză și o cantitate proporțională de apă. De aceea osmolalitatea lichidului tubular rămîne egală cu aceea a filtra-

tului glomerular (300 mOsm/l) pe toată întinderea tubului proximal și lichidul care intră în ramura descendentă a ansei Henle este izoton (izoosmotic cu plasma). Din cei aproximativ 180 l de ultrafiltrat glomerular, 120 l sînt reabsorbiți izoosmotic în tubii proximali, unde filtratul nu este nici concentrat dar nici diluat, ca urmare în ramura descendentă a ansei ajungînd aproximativ 40 l lichid izoosmotic (2).

În acest segment al nefronului osmolalitatea lichidului crește rapid și progresiv din cauza acțiunii convergente a difuziunii apei din ansă în spațiul interstițial, unde există o presiune osmotică mai mare și a difuziunii în sens invers a ureei, care se află în lichidul interstițial într-o concentrație superioară celei din lichidul tubular. Ureea din lichidele interstițiale medulare provine din lichidele ajunse în canalele colectoare, a căror membrană în porțiunea lor distală fiind foarte permeabilă pentru acest catabolit, permite difuziunea sa în lichidele interstițiale, de unde o parte reintră, după cum s-a menționat înainte, în lichidul din ramura descendentă a ansei Henle și o altă parte intră în ramura ascendentă a ansei și ajunge din nou, prin tubul contort distal, în tubii colectori (fig. 46). Ureea parcurge obișnuit de mai multe ori acest circuit înainte de a fi eliminată prin urină, constituind de fapt un alt circuit multiplicator contracurent și avînd două roluri: cel mai important în procesul de concentrare a urinii, concomitent cu creșterea progresivă a concentrației sale în urină și cu economisirea apei și un rol secundar de creștere mai intensă a concentrației Na^+ și Cl^- în medulara internă decît s-ar realiza doar prin acțiunea sistemului multiplicator contracurent de la nivelul ansei Henle. Consecința acestor modificări este constituirea unui important gradient de concentrație de-a lungul ansei Henle, care ex-

plică difuziunea apei în spațiul interstițial, avînd ca rezultat concentrarea și mai mare a lichidului și a Na^+ în lichidul din ramura descendentă a ansei Henle. În sfîrșit, la concentrarea lichidului din acest seg-

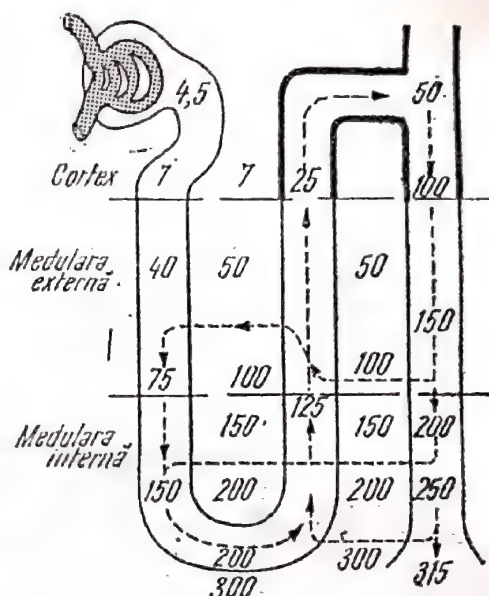


Fig. 46 — Circuitul ureei (după Guyton, 1976).

ment mai contribuie și difuziunea pasivă a Na^+ din spațiul interstițial în lumenul ramurii descendente a ansei, consecutiv expulziei active în interstițiu a Na^+ din lichidele din ramura ascendentă.

Creșterea progresivă a concentrației Na^+ în ramura descendentă a ansei Henle, realizată pasiv conform gradientului și amplificată prin ieșirea apei în interstițiu, face ca lichidul din acest segment al nefronului să devină din ce în ce mai hiperton, pe măsură ce se apropie de buclă, unde atinge o presiune osmotică de 1 200 mOsm/l.

În ramura ascendentă a ansei Henle, printr-un mecanism activ („pompa cuplată de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ “), are loc un nou transfer de Na^+ din lumen în interstițiu și, datorită faptului că acest segment este impermeabil pentru apă, osmolalitatea urinii scade progresiv pe măsura înaintării spre cortex. La

orice nivel al ramurii ascendente există o diferență osmotică de aproximativ 200 mOsm/l față de același nivel al ramurii descendente, urina devenind hipotonă înainte de a ajunge în tubul contort distal.

Până la nivelul nefronului distal procesele sînt identice, indiferent dacă urina definitivă va fi concentrată sau diluată. Ajustarea cantității și osmolalității urinii, în funcție de starea de hidratare a organismului și de tonicitatea lichidelor extracelulare și a plasmei, se efectuează în segmentul distal al nefronului (tubii distali și colectori) sub acțiunea în special a doi hormoni, care controlează eliminările de apă — hormonul antidiuretic — și, respectiv, pe cele de Na^+ și K^+ — aldosteronul —, și a unui factor ne hormonal (al treilea factor).

Hormonul antidiuretic

Hormonul antidiuretic (ADH), sintetizat în hipotalamus, în special de neuronii nucleilor supraoptici și într-o măsură mai redusă de cei ai nucleilor paraventriculari, ajunge de-a lungul axonilor tractului hipotalamo-hipofizar în neurohipofiză, unde este stocat și de unde va fi descărcat în funcție de necesități. În condițiile osmolalității plasmatice normale (aproximativ 292 mOsm/l), ADH se descarcă sub acțiunea stimulilor osmotici și nonosmotici fiziologici, în cantități moderate, care asigură un nivel plasmatic constant de aproximativ 2 pg/ml. Creșterile presiunii osmotice efective a plasmei mai mari de 1—2 mOsm/kg activează descărcările de ADH, iar scăderile osmolalității plasmatice de aceeași amploare exercită efecte inverse asupra descărcărilor de ADH. Modificările osmolalității plasmatice, care constituie excitantul fiziologic cel mai important al descărcărilor de hormon antidiuretic, sînt percepute în special de osmoreceptorii hipotalamici situați în aceiași nuclei

care secretă ADH, dar diferiți de neuronii secretori, precum și de către osmoreceptorii sino-carotidieni. Recent s-a atras atenția asupra osmoreceptorilor din sistemul port care, sub influența modificărilor osmolalității plasmatice instalate consecutiv rezorbției intestinale de apă cu un conținut electrolitic variat, stimulează descărcările de ADH înainte de a fi apărut modificări ale osmolalității sistemice (2). Variațiile volumului lichidelor extracelulare și ale plasmei influențează de asemenea rata descărcărilor de ADH, prin excitarea receptorilor de distensie din zonele vasculare cu presiuni scăzute (vene mari, atri, vase pulmonare etc.) de către modificări volumetrice care nu influențează presiunea arterială sistemică (trecearea în poziție ortostatică) și mai ales a receptorilor din zonele vasculare cu presiuni ridicate (sinusul carotidian, aortă etc.) de către variațiile mari ale volemiei, care provoacă descărcări de ADH ce pot depăși de 50—100 ori nivelul normal, chiar dacă plasma este hipotonă. În condiții fiziologice descărcările de ADH sînt rezultatul acțiunii concomitente și coordonate a osmoreceptorilor și a receptorilor de distensie din diversele sectoare vasculare.

În doze fiziologice ADH exercită doar efecte renale și numai în doze farmacologice, probabil greu de atins în organism, hormonul are și efecte vasoconstrictoare datorită cărora mai este denumit și vasopresină. Descărcat în circulație, ADH se fixează pe membrana plasmatică a celulelor tubilor distali și colectori (la maimuțe și om acționează numai la nivelul tubilor colectori) și stimulează activitatea adenilatciclazei, activînd generarea de 3', 5' AMP ciclic, care mediază creșterea permeabilității epitelului nefronului distal pentru apă (în porțiunea canalelor colectoare situate în medulara renală și pentru uree). Nu s-a precizat încă mecanis-

mul prin care AMP ciclic, generat la nivelul polului bazal (peritubular) al celulelor nefronului distal, mărește permeabilitatea pentru apă (și uree) la nivelul polului apical (luminal) al acestor celule. Sub influența ADH se reabsoarbe apă în exces față de Na^+ și ca urmare volumul lichidului tubular scade progresiv, concomitent cu creșterea osmolalității sale, ADH fiind răspunzător în condiții obișnuite pentru reabsorbția a 10–20% din apa filtrată glomerular, iar când se descarcă în cantități crescute pentru o cotă și mai mare.

Concentrația urinară, în condițiile unei hidratări normale a organismului și a unor descărcări fiziologice de ADH, variază la om între 500 și 1 000 mOsm/l, iar capacitatea maximă de concentrare a urinii poate ajunge la om până la 1 400 mOsm/l, fiind mult inferioară celei a animalelor (2 500 mOsm/l la câine, 3 200 mOsm/l la șobolani, până la 5 000 mOsm/l la rozătoarele care trăiesc în deșert).

În lipsa ADH, epiteliul tubilor distali și colectori fiind aproape impermeabil pentru apă, lichidul hipoton după străbaterea ansei Henle nu va mai suferi modificări semnificative în segmentele distale ale nefronului. În asemenea condiții, realizate în clinică de către diabetul insipid, se vor elimina mari cantități de urină (până la 20 l pe zi), cu osmolalitate redusă (50–70 mOsm/l), deci cu un mare procent de apă liberă (apă în exces față de cantitatea necesară pentru a face urina izoototică cu plasma).

Aldosteronul

Aldosteronul, principalul hormon mineralocorticoid sintetizat de către celulele zonei glomerulate a corticosuprarenalei, controlează eliminările urinare de Na^+ și K^+ . S-a menționat anterior că în condițiile unor variații mai importante ale capitalului de

Na^+ al organismului, datorită modificărilor volumului lichidelor extracelulare și volemiei, se produc și modificări corespunzătoare ale eliminărilor urinare de Na^+ mediate de variațiile RFG.

Astfel, în cazul unui exces de Na^+ , ca urmare a expandării lichidelor extracelulare și a volemiei, crește fluxul sanguin renal și consecutiv RFG, având ca rezultat augmentarea debitului tubular de Na^+ și eliminarea unor cantități crescute de Na^+ prin urină; invers în condițiile depleției de Na^+ , consecutiv contracției lichidelor extracelulare și a volemiei, irigația renală va diminua, având ca rezultat scăderea debitului tubular sodic și diminuarea până la sistare a eliminărilor urinare de Na^+ .

În condiții obișnuite RFG se menține însă aproape nemodificată, sugerând că modificările excreției urinare de Na^+ sînt rezultatul acțiunii aldosteronului, a cărui rată de secreție se adaptează permanent în funcție de variațiile volumului lichidelor extracelulare și mai ales de cele ale volumului intravascular efectiv. Astfel, pierderile de apă, care provoacă contracția sectoarelor hidrice, stimulează secreția de aldosteron și diminuează eliminările urinare de Na^+ , iar după administrarea unei perfuzii saline hipertonică, care expandează volumul lichidelor extracelulare pe seama diminuării suplimentare a lichidelor celulare, scade secreția de aldosteron și este stimulată excreția urinară de Na^+ . La pacienții cu hipoproteinemie și hipovolemie consecutivă, la care secreția de aldosteron este crescută și consecutiv excreția urinară de Na^+ diminuată, majoritatea Na^+ administrat este reținut împreună cu o cantitate corespunzătoare de apă, constituind edeme (a se vedea „Fiziopatologia echilibrului hidro-salin”), iar administrarea în perfuzie de albumină hipertonică readuce lichidele interstițiale în vase și este urmată de dimi-

nuarea secreției de aldosteron și de creșterea eliminărilor urinare de Na^+ . Același efect se obține și la pacienții cu depleții de Na^+ , la care volumul lichidelor extracelulare este diminuat, iar cel al lichidelor celulare este practic nemodificat, ca urmare a administrării unei perfuzii saline hipertone, care corectează volumul lichidelor extracelulare pe socoteala celor intracelulare, în cadrul aceluiași capital hidric. În sfârșit, s-a mai demonstrat că trecerea din ortostatism în clinostatism se însoțește de scăderea secreției de aldosteron și creșterea consecutivă a excreției de Na^+ prin urină. Aceste constatări dovedesc că secreția de aldosteron este controlată în special de către variațiile volumului intravascular efectiv și, prin modificări adecvate ale eliminărilor urinare de Na^+ , la rândul său, aldosteronul este unul dintre factorii principali care controlează homeostazia volemică. Se admite chiar existența unui mecanism de *feedback* care controlează secreția de aldosteron prin intermediul sistemului renină-angiotensină, scăderea volumului lichidelor extracelulare și a volemiei determinând creșterea descărcărilor în nervii renali și scăderea presiunii arteriale renale, modificări care stimulează descărcările de renină din celulele aparatului juxtaglomerular și, consecutiv generării de angiotensină II, activează secreția de aldosteron având ca rezultat creșterea reabsorbției de Na^+ și apă și normalizarea volumului lichidelor extracelulare și dispariția stimulului care a inițiat procesul.

Secreția de aldosteron este influențată însă și direct de scăderea concentrației Na^+ și mai ales de creșterea concentrației K^+ în sângele care irigă corticosuprarenalele. În condiții fiziologice modificările concentrației plasmatice a Na^+ și K^+ nu par a deține un rol fiziologic important, deoarece în experiențe pe cîine s-a arătat că efect aldosteronosecretant au doar scă-

derile concentrației Na^+ mai mari de 20 mEq/l și creșterile concentrației K^+ de peste 1 mEq/l față de valorile normale, modificări practic neîntîlnite în condiții normale. Aceeași concluzie reiese și din constatările clinice care au arătat că la bolnavii cu deshidratare hipertone și scăderi ale excreției sodate urinare ca urmare a contracției sectoarelor hidrice, infuzia de soluție salină hipertonică produce hipernatremie și mărește excreția de Na^+ ; în schimb, în deplețiile sodate însoțite de contracția volumului lichidelor extracelulare, hiponatremie și absența aproape a Na^+ din urină, administrarea de apă, împreună cu ADH (ca să inhibe excreția apei administrate), produce diluția lichidelor organismului și hiponatremie, cu diureză sodică.

Secreția de aldosteron mai este stimulată și în stări de stres (traume mecanice sau chirurgicale, hemoragii, frică, anxietate etc.), concomitent cu secreția de glucocorticoizi, sub acțiunea ACTH descărcat în cantități crescute. Dar hemoragia și alte stresuri puternice măresc secreția de aldosteron și în absența adenohipofizei, probabil ca urmare a intensificării activității nervilor renali, instalată încă înainte de a se fi produs diminuări ale presiunii arteriale sistemice.

Aldosteronul controlează eliminările de Na^+ și K^+ la nivelul glandelor digestive, a glandelor sudoripare și mai ales a rinichiului, unde acționând la nivelul tubilor distali și colectori stimulează schimburile ionice, mărind reabsorbția Na^+ , concomitent cu creșterea eliminărilor urinare de K^+ și H^+ , dar și de Mg^{2+} , Ca^{2+} , NH^+ etc. Sub acțiunea aldosteronului are loc o diureză potasică și urina devine mai acidă, concomitent instalându-se o stare de alcaloză metabolică (a se vedea „Funcțiile renale în menținerea homeostaziei acido-bazice”). Dacă aportul de sare este egal cu eliminările, sub acțiunea aldosteronului nu are loc

o creștere a capitalului sodic al organismului, dar pe o dietă normală se instalează un bilanț sodic pozitiv, cu creșteri minime ale natremiei, deoarece concomitent cu Na^+ se reabsoarbe și o cantitate corespunzătoare de apă, crescând volumul lichidelor extracelulare și volemia. În condiții obișnuite aldosteronul este răspunzător pentru reabsorbția a aproximativ 8% din totalul filtratului glomerular.

„Al treilea factor“

În afara modificărilor ratei filtrării glomerulare și a secreției de aldosteron, s-a preconizat și un al treilea factor, care controlează excreția de Na^+ urinar și care ar acționa independent de ceilalți. Astfel s-a arătat că la cîinii care primiseră înainte mari cantități de mineralocorticoizi pentru a înlătura posibilitatea scăderii secreției de aldosteron și la care prin introducerea unui balonaș în aortă deasupra arterelor renale s-a redus filtrarea glomerulară, administrarea unei perfuzii cu soluție salină este urmată de creșterea eliminărilor urinare de Na^+ . Această constatare sugerează intervenția unui al treilea factor, care în condiții obișnuite acționează împreună cu hormonii adrenocorticali și cu RFG în controlul excreției sodate. După ce s-a presupus că ar fi un hormon care ar acționa în special asupra reabsorbției proximale a Na^+ , actualmente se consideră că cel de al treilea factor ar reprezenta cîteva influențe distincte, care se exercită asupra excreției renale de Na^+ , mai importante fiind factorii hemodinamici și presiunea oncotică din capilarele peritubulare. Astfel s-a sugerat că expansiunea volumului lichidelor extracelulare ar produce secundar diluția proteinelor plasmatice din capilarele peritubulare, reducînd proporția Na^+ și a apei reabsorbiți din tubii proximali și stimulînd excreția urinară de Na^+ , iar creșterea concentrației proteinelor

plasmatice în aceste vase ar exercita efecte opuse, stimulînd retenția de Na^+ .

Sistemul de control al homeostaziei hidro-saline mai este influențat în afara factorilor menționați și de supraîncărcarea cu soluții electrolitice (diureza osmotică), creșterea debitului sanguin medular care tinde să facă să dispară gradientul medular de concentrație, creșterea exagerată a reabsorbției în tubii proximali care reduce cantitatea de filtrat ce ajunge în ansa Henle, scăderea cantității de Na^+ din filtratul glomerular, reducerea populației de nefroni etc.

Pentru ca sistemul de concentrație multiplicator contracurent să poată funcționa adecvat se impune ca, atît Na^+ pompat activ la nivelul ramurii ascendente a ansei Henle, cît și apa difuzată pasiv din ramura descendentă a ansei Henle și canalul colector, să nu se acumuleze în lichidele interstițiale din medulară și papilă. De îndată ce gradientul osmotic de-a lungul ansei Henle atinge echilibrul, trebuie ca atît Na^+ cît și apa să fie îndepărtați din interstițiu de către singele care perfuzează medulara renală, cu un debit similar celui cu care sînt difuzate sau reabsorbite din lichidul urinar. Din cauză însă că proporțional se reabsoarbe ceva mai mult Na^+ decît apă, singele din capilarele care drenează medulara este ușor hipertonic (325 mOsm/l).

Păstrarea gradientului osmotic medular, în pofida drenării permanente de către singe a lichidului interstițial conținînd cantități crescute de substanțe osmotice active, s-ar datora faptului că debitul sanguin al medulei renale este redus, constituind doar o fracțiune minimă a debitului sanguin renal, precum și activității la nivelul vaselor drepte a unui al doilea mecanism de schimb prin contracurent, care ar împiedica drenarea excesivă a substanțelor osmotice active din medulară.

Schimbul prin contracurent (fig. 47), care acționează la nivelul ansei capilare (*vasa recta*), apare necesar pentru menținerea, dar nu și pentru generarea hiperosmolalității medularei renale. Dar acest mecanism, spre

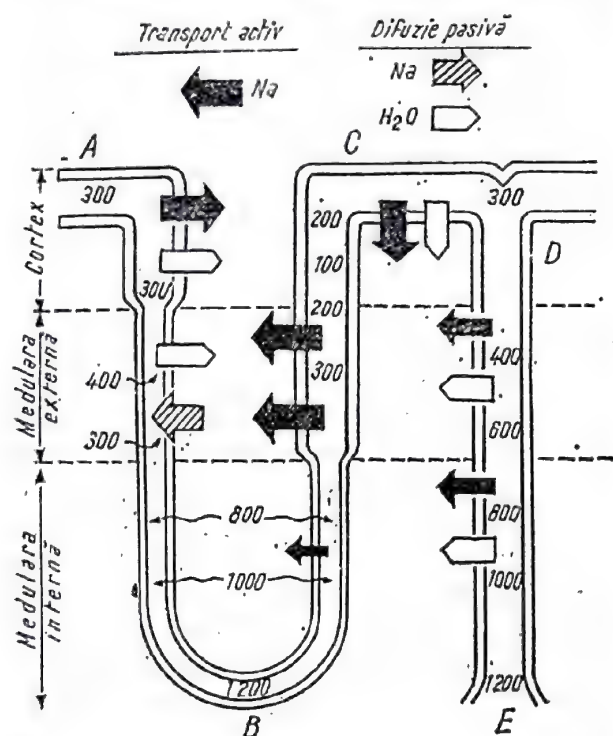


Fig. 47 — Schimburile prin contracurent multiplicator prezentînd sediile reabsorbției sodiului și apei de la nivelul nefronului și schimbul prin contracurent de la nivelul vaselor capilare (*vasa recta*) (modificat după Selkurt, E.E., 1971).

deosebire de cel multiplicator, este un proces pasiv, întrucît depinde numai de difuziunea apei și a substanțelor ce se face conform gradientului de concentrație, fiind deci un sistem de schimb contracurent subordonat și complementar sistemului multiplicator care acționează la nivelul ansei Henle. Singele care intră în segmentul inițial al capilarului are o osmolalitate normală (300 mOsm/l), dar pe măsură ce ramura descendentă a capilarului pătrunde în profunzimea medularei și a papilei, singele devine hipertonic, din cauza difuziunii apei din capilar în interstițiu și a difuziunii în

sens invers, conform gradientului de concentrație, a substanțelor osmotice active. La nivelul buclei singele din capilar ajunge la o osmolalitate de aproximativ 1200 mOsm/l. Apoi, pe măsură ce ramura ascendentă a ansei capilare urcă din medulară spre corticală, ca urmare a difuziunii apei din interstițiu în capilar și a substanțelor osmotice active din capilar în interstițiu, osmolalitatea singelui scade progresiv, ajungînd la ieșirea din capilar la o valoare ușor crescută față de osmolalitatea plasmatică (325 mOsm/l), din cauză că reabsorbția Na^+ este ceva mai mare decît a apei. Trebuie menționat că în acest sistem apa tinde să scurtecircuiteze ramurile și bucla ansei Henle, trecînd mai mult sau mai puțin direct la nivel cortical din ramura descendentă în cea ascendentă, ceea ce face ca hematiile și proteinele plasmatică să se găsească într-o proporție mai mare în singele din bucla capilarului.

În concluzie se poate afirma că la nivelul ansei Henle și al vaselor drepte, datorită configurației anatomice a acestor elemente structurale, acționează concomitent și permanent, atît un mecanism multiplicator prin contracurent, cît și un mecanism de schimb contracurent, grație cărora rinichiul are capacitatea de a concentra de 4—5 ori urina comparativ cu plasma (la om tonicitatea maximă a urinei care părăsește canalele colectoare este de 1,4 Osm/l, deci de aproape 5 ori mai mare decît tonicitatea plasmăi care este de 0,3 Osm/l).

Concentrarea prin contracurent are ca forță motrice transportul activ al Na^+ din lichidul din ramura ascendentă a ansei Henle în lichidele interstițiale ale medularei, care menține gradientul normal între țesutul cortical, cel medular și al papilei renale. Acest proces se bazează pe admiterea — ca o condiție esențială — a impermeabilității totale pentru apă a ramurii as-

cendente a ansei Henle, fapt dificil de acceptat, deoarece între cele două ramuri nu există diferențe structurale; de asemenea, este încă insuficient precizat rolul ureei în cadrul procesului de concentrare urinară prin contracurent multiplicator.

Sistemul de schimb prin contracurent este un proces pasiv, care depinde de difuziunea substanțelor dizolvate și a apei prin pereții permeabili ai capilarelor (*vasa recta*), conform unor gradienti de concentrație. Acest sistem este esențial pentru activitatea

sistemului multiplicator contracurent și, dacă ar înceta să mai funcționeze, ar determina dispariția gradientului osmotic medular și deci a capacității renale de concentrare a urinei.

Mecanismele menționate, chiar dacă nu oferă o explicație completă a concentrării urinei, se bazează totuși pe argumente deosebit de serioase și permit înțelegerea rolului rinichiului în menținerea homeostaziei hidroelectrolitice, în anumite limite de supraîncărcare hidrică și/sau electrolitică.

Fiziopatologia echilibrului hidro-salin

Variațiile fiziologice ale volumului și tonicității lichidelor extracelulare, apărute ca urmare a aportului și/sau a eliminărilor hidro-saline, sînt corectate prompt prin transferuri corespunzătoare de apă dintr-un sector în celălalt pînă la restabilirea echilibrului osmotic de o parte și de cealaltă a membranelor celulare. Deoarece Na^+ realizează peste 90% din presiunea osmotică efectivă a lichidelor extracelulare, variațiile natremiei constituie obişnuit elementul determinant al modificărilor de repartitie intersectorală, realizate în cadrul unui capital hidro-salin nemodificat. Ulterior, prin aportul de apă controlat de senzația de sete și prin modificări corespunzătoare ale eliminărilor urinare, echilibrul hidro-salin va fi restabilit complet (5).

În diverse stări patologice se produc dezechilibre grave între aport și pierderi care afectează capitalul hidro-salin global al organismului, ajungîndu-se la depleții sau retenții hidro-saline. De obicei pierderile sau retențiile de apă și sare nu se fac în proporții corespunzătoare celor plasmatiche și de aceea produc modificări ale osmolalității lichidelor extracelulare, care vor fi corectate prin transferuri corespunzătoare de apă din sectorul celular pînă la restabilirea echilibrului

osmotic, cu prețul însă al unor dezechilibre volumetrice între cele două sectoare. În aceste condiții sectorul celular se comportă ca un rezervor imens, care poate primi sau elibera mari cantități de lichide din și în sectorul extracelular, în funcție de gradientii osmotici dintre celule și mediile extracelulare. Astfel, creșterea osmolalității lichidelor extracelulare (deplețiile și, respectiv, retențiile hipertone) provoacă transferuri de lichide din sectorul celular în interstiții, iar diminuarea osmolalității lichidelor extracelulare (deplețiile și, respectiv, retențiile hipotone) este urmată de transferuri lichidiene în sens invers. Doar atunci cînd creșterea sau scăderea volumului lichidelor extracelulare nu afectează și tonicitatea lor (deplețiile și, respectiv, retențiile izotone) tulburarea nu influențează și volumul lichidelor celulare.

În cadrul acestor tulburări ale echilibrului hidro-salin rinichii dețin întotdeauna roluri importante, uneori reprezentînd chiar cauza acestor tulburări (nefropatiile acute sau cronice sau tulburările mecanismelor neuroendocrine de control al eliminărilor hidro-saline), alteori fiind antrenați secundar în cadrul mecanismelor compensatorii.

Deplețiile hidro-saline

Deplețiile hidro-saline, denumite încă deshidratări — termen care poate induce în eroare deoarece nici una din afecțiunile care se însoțesc de asemenea tulburări nu provoacă pierderi exclusiv hidrice —, sînt caracterizate prin deficite de apă și sare, asociate constant cu alte tulburări electrolitice (deficite de K^+ , dezechilibre acido-bazice etc.). Tabloul clinic și gravitatea deplețiilor hidro-saline sînt condiționate atît de cantitatea lichidelor pierdute, cît mai ales de raportul dintre pierderile hidrice și saline, criteriul pe baza căruia, deplețiile se clasifică în trei mari grupe: hipertone, izotone și hipotone (18).

Deplețiile hidro-saline hipertone

Deplețiile hidro-saline hipertone sînt caracterizate prin pierderi hidrice superioare celor sodate, instalate ca urmare a diminuării sau suprimării aportului hidric, a pierderilor de lichide hipotone (cutanate, digestive sau renale) și, uneori, a greșelilor terapeutice.

— Aportul hidric insuficient sau chiar suprimat este consecința fie a alterării senzației de sete (comatoși, psihici și în general orice pacient cu senzoriul alterat) sau a incapacității exteriorizării setei (sugarii neglijăți), fie a imposibilității de a ingera lichide (trismus, turbare, plăgi maxilo-faciale, disfagie, stenoze sau fistule esofagiene).

— Pierderile de lichide hipotone se pot realiza pe diverse căi și anume pe cale cutanată, prin sudorație abundentă în diverse condiții în care se prestează un efort muscular intens într-un mediu supraîncălzit, pe cale digestivă, prin vărsături incoercibile (graviditate, diverse intoxicații, tetanie gastrică, stenoze și spasme pilorice, ocluzii intestinale etc.), diarei profuze de diverse etiologii, fistule sau aspirații

gastro-intestinale etc., sau pe cale renală, ca urmare a diurezei osmotice provocată de o glicozurie intensă (acidocetoză diabetică), de un exces de uree (stări azotemice), de deficitul de ADH sau lipsa de receptivitate a celulelor tubulare renale la ADH (diabetul insipid hipotalamo-hipofizar sau nefrogen), de depleția de K^+ , hipercalemie și anumite droguri (litium, dimetilclortetraciclină etc.), sau în sfîrșit de nefropatiile cronice cu insuficiență renală compensată prin poliurie. În toate aceste variate stări patologice pierderile de lichide hipotone, uneori masive, nu determină depleții hipertone atît timp cît prin senzația de sete organismul primește cantități de apă corespunzătoare celor pierdute. Numai în condițiile suprimării aportului de lichide în scop diagnostic sau ca urmare a instalării unor stări de obnubilare sau de comă se instalează depleții hipertone mai mult sau mai puțin severe. Pierderile hidrice pure pe cale pulmonară sau transcutanată, prezente în diverse stări patologice însoțite de febră și hiperventilație, mai ales la bolnavii traheostomizați, pot de asemenea determina depleții hipertone, dar mai ales agravează alte tipuri de depleții.

— Greșelile terapeutice pot provoca sau accentua deplețiile hipertone atunci cînd înlocuirea lichidelor pierdute se face prin administrare orală sau parenterală de soluții saline hipertone, sau prin perfuzii rapide de soluții glucozate hipertone care provoacă diureză osmotică, sau, în sfîrșit, atunci cînd la pacienții comatoși se introduc pe sondă gastrică mari cantități de proteine, sare, glucoză care determină un important transfer de lichide în intestin pentru izotonizare.

Deplețiile hidro-saline hipertone sînt caracterizate inițial prin hipovolemia și hipertonia lichidelor extracelulare prin hipernatremie, modificări care stimulează secreția de aldosteron și

ADH, diminuând eliminările hidro-saline urinare și sudorale. Concomitent apare și senzația de sete (dacă bolnavul nu are senzoriul alterat) și, atunci când ingestia de apă este posibilă, deshidratarea este corectată prompt. Dacă însă aportul de apă nu este posibil, hipertonia extracelulară va stimula transferurile de apă din celule în interstiții, cu deshidratare celulară consecutivă, care va atrage producerea de tulburări ale metabolismului celular, urmate de descărcări de K^+ în lichidele extracelulare. Fuga K^+ în mediul extracelular contribuie la scăderea presiunii osmotice a lichidelor celulare, favorizând pierderea unei cote suplimentare de apă celulară.

Compensarea hipertoniilor extracelulare printr-un transfer de lichide celulare în sectorul extracelular este un mecanism întotdeauna insuficient, care va corecta doar parțial gradientul osmotic dintre cele două sectoare hidrice și, diminuând și volumul lichidelor celulare, va provoca o deshidratare globală. Pierderile hidro-saline se repartizează inegal pe cele două sectoare hidrice; astfel dacă s-au pierdut 5 litri de lichide hipotone, 3 litri provin din sectorul celular, 2 litri din cel extracelular, iar volemia scade numai cu 500 ml, diminuările volemiei reprezentând în general doar 1/10—1/15 din totalul pierderilor suferite de organism.

Manifestările deplețiilor hidro-saline hipertone sînt grave, deoarece deficitul afectează ambele sectoare. În cazurile grave se observă alterarea stării generale cu astenie gravă, sete vie, chinuitoare, facies deshidratat, ochii hipotoni înfundați în orbite, mucoasele uscate, limba prăjită, dificultăți în deglutiție și vorbire din cauza scăderii secreției salivare, diminuarea turgorului cutanat și persistența pliului, lipsa transpirației, febră, tahicardie, hipotensiune și rareori, în special la sugari, prezența de manifestări nervoase (somnolență, agitație, halucina-

ții, tremurături musculare, tulburări ale ritmului respirator, confuzie mentală etc.). Dacă nu se intervine se ajunge la coma profundă hiperosmolară, cu sfîrșit letal prin stop respirator, cînd pierderile lichidiene ating 1/15—1/25 din greutatea corporală. Manifestările umorale sînt consecința hemoconcentrației și constau din creșterea moderată a hematocritului (din cauza ratatinării eritrocitelor), creșteri ale numărului eritrocitelor, proteinemiei, hemoglobinemiei, cloremiei și natremiei, creșterea presiunii osmotice efective a plasmiei, diminuarea punctului crioscopic și a rezistivității electrice plasmatice etc. Diureza este variabilă în funcție de cauza depleției hidro-saline și anume cînd pierderile de apă și Na^+ au fost consecința alterării capacității de concentrare renală sau a deficitului de ADH se vor elimina cantități crescute de urină diluată, iar cînd cauza au fost pierderile extrarenale de lichide hipotone sau un aport hidric deficitar diureza este diminuată (oligo-anurie), urina fiind concentrată maximal și conținînd mari cantități de uree și K^+ și cantități reduse de Na^+ și Cl^- .

Deplețiile hidro-saline izotone

Deplețiile hidro-saline izotone sînt consecința unor pierderi de apă și Na^+ în proporții asemănătoare celor plasmatice. Cauzele deplețiilor izotone sînt reprezentate de hemoragii acute de intensitate medie sau gravă, de pierderi plasmatice masive, localizate (pancreatite acute, peritonite generalizate etc.), sau difuze (arsuri întinse, intoxicații cu somnifere sau CO, șoc caloric etc.), de pierderi de lichide digestive cu tonicitate crescută prin vărsături incoercibile, diarei profuze, fistule gastro-intestinale sau biliare, precum și eliminări crescute de lichide electrolitice provocate de administrarea unor mari cantități de diuretice sau a evacuărilor repetate

ale ascitelor. Depleții izotone pot produce și cauzele care obișnuit determină depleții hipertone, atunci când corectarea lichidelor pierdute se face doar prin aport hidric.

Deplețiile hidro-saline izotone nu produc modificări ale osmolalității lichidelor extracelulare și de aceea nu influențează volumul lichidelor celulare, ci afectează doar volumul lichidelor extracelulare și mai ales volemia.

Manifestările clinice ale deplețiilor izotone sunt dominate de tulburările hemodinamice, care, în cazul unor pierderi importante ce produc diminuări ale volemiei mai mari de 30%, determină instalarea stării de șoc. Hipovolemia, caracteristică tuturor deplețiilor hidro-saline izotone, provoacă diminuarea debitului cardiac, tahicardie, hipotensiune arterială sistemică agravată de ortostatism, tendință la colaps, oboseală, apatie, crampe musculare și aproape constant senzație de sete. Diminuarea fluxului sanguin renal, consecință a „centralizării” circulației, determină scăderea filtrării glomerulare, care împreună cu descărcările de hormoni hipofizocorticosuprarenalieni explică diminuările eliminărilor primare de apă și sare. Modificările umorale în deplețiile izotone constau în: scăderea volumului sanguin circulant și a volumului lichidelor extracelulare, creșterea ușoară a hematocritului și a proteinemiei, dar menținerea natriemiei în limite normale. Volumul urinar este diminuat, debitul urinar frecvent sub 0,5 ml/minut, eliminările urinare de uree și K^+ crescute, iar cele de Na^+ diminuate până la dispariție, excepție făcând cazurile în care depleția este consecința unor pierderi renale de Na^+ .

Deplețiile hidro-saline hipotone

Deplețiile hidro-saline hipotone sunt consecința pierderilor unui exces relativ de apă comparativ cu Na^+ , ca

urmare a incapacității renale de a excreta adecvat apa liberă ingerată și a menține astfel izotonicitatea lichidelor organismului. Cauzele deplețiilor hipotone sunt reprezentate de pierderi de lichide urmate de retenție hidrică, sechestrarea intratisulară a Na^+ și greșeli terapeutice.

— Pierdere de lichide hipotone prin vomă, diaree, fistule digestive, nefropatii însoțite de pierderi de sare (insuficiență renală cronică compensată prin poliurie, „nefrita care pierde sare”, pielonefrita, rinichii polichistici etc.), abuzul de diuretice (acetazolamidă, clorotiazide, mercuriale etc.), insuficiența corticosuprarenaliană, diabetul zaharat decompensat, transpirațiile excesive etc. reprezintă cauzele cele mai frecvente ale deplețiilor hidro-saline hipotone. Aceste pierderi ar trebui să determine depleții hipertone, dar setea intensă stimulează ingestia de mari cantități de apă pe care rinichii nu le pot elimina în totalitate ca apă liberă urinară, tulburare atribuită de unii autori descărcărilor de ADH, de alții unor modificări intrarenale ce nu includ ADH, deși probabil că mai plauzibilă este intervenția ambelor mecanisme.

Secreția de ADH, care ar trebui să fie diminuată în aceste condiții din cauza scăderii osmolalității plasmatice (obișnuit concentrația plasmatică a Na^+ este sub 130 mEq/l), este în realitate intensificată din cauza depleției de volum provocată de pierderile lichidiene menționate. Studii recente au demonstrat că în stările cronice de depleție a volumului lichidelor extracelulare și hipovolemie se poate pune în evidență ADH în sânge, chiar și în prezența unei osmolalități plasmatice reduse, ca rezultat al influenței variațiilor volumului plasmatic asupra diversilor receptori de distensie din atrul stâng, sinusul carotidian etc., care, împreună cu osmoreceptorii, controlează rata descărcărilor de ADH.

Hipovolemia și/sau leziunile renale vor provoca modificări ale RFG și reabsorbției tubulare care, la rândul lor, vor interveni în producerea anti-diurezei. Scăderea RFG, consecință a diminuării presiunii efective de filtrare sau a suprafeței filtrante, va avea ca rezultat scăderea cantității de lichide care ajunge în segmentele distale ale nefronului, chiar dacă reabsorbția de apă și sare s-ar desfășura normal în tubul proximal și ramura descendentă a ansei Henle. Dar hipovolemia mărește reabsorbția hidro-salină în segmentele proximale ale nefronului, deoarece FSR scade mai mult comparativ cu fracția filtrată din cauza contracției arteriolei eferente și, consecutiv, are loc o concentrare sporită a proteinelor din plasma capilarelor peritubulare. Această modificare, împreună cu reducerea presiunii hidrostatice și a fluxului plasmatic intracapilar, stimulează reabsorbția de lichide din interstițiul cortical ce înconjoară tubii proximali, concomitent fiind redusă retrodifuziunea lichidelor din interstițiu în lumenul tubular. Reabsorbția netă din tubul proximal fiind rezultanta a două forțe antagoniste — reabsorbția activă și retrodifuziunea pasivă — scăderea retrodifuziunii, secundară creșterii presiunii oncotice și diminuării presiunii hidrostatice din capilarele peritubulare, va avea ca urmare creșterea netă a reabsorbției tubulare de apă și sare și diminuarea cantității de lichide ce ajunge în segmentele distale ale nefronului. În deplețiile hidro-saline hipotone anti-diureza, retenția de apă și hiponatremia sînt deci consecința reducerii volumului atriului stîng, a hipotensiunii arteriale la nivelul sinusului carotidian și a factorilor intrarenali, care acționînd împreună anihilează efectul inhibitor al diluției plasmatice asupra descărcărilor de ADH (12).

— Sechestrarea Na^+ în anumite țesuturi sau lichide transcelulare este cauza deplețiilor hidro-saline hipotone

observate în inflamații exsudative ale pleurei și peritoneului, precum și în cazul evacuării repetate a transsudatelor acumulate în aceste cavități seroase; de asemenea lichidele acumulate în zonele arse în primele trei zile de evoluție, sau acumulările de lichide digestive în ansele intestinale în ocluzie sau în dilatația gastrică acută pot determina depleții hidro-saline hipotone. Se admite că și prin acumularea intracelulară de Na^+ , ca rezultat al activității alterate a „pompei cuplate $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ “, ar putea să se producă depleții hidro-saline hipotone, Na^+ fixîndu-se sub o formă osmotică inactivă în celule, fapt demonstrat numai pentru țesutul osos. Depleții hipotone se instalează la pacienții cu pierderi acute de K^+ provocate prin diuretice, la care s-ar produce o sechestrare acută de Na^+ în celule; dar în asemenea cazuri s-a evidențiat o secreție susținută de ADH, determinată fie de hipertonicitatea intracelulară hipotalamică, instalată ca urmare a intrării Na^+ , fie de hipotonia celulară urmată de pierderea de apă a celulelor hipotalamice, a căror ratatinare este urmată de descărcări de ADH (13).

— Greșelile terapeutice, constînd în înlocuirea lichidelor electrolitice pierdute numai prin soluții glucozate, provoacă de asemenea depleții hidro-saline hipotone, stimulînd eliminările urinare.

Deplețiile hidro-saline hipotone sînt caracterizate prin hipotonia lichidelor extracelulare, care va avea ca urmare un transfer de apă din sectorul extracelular în cel celular, pe baza gradientului osmotic, pînă la restabilirea echilibrului osmotic între cele două sectoare. Astfel se va instala un sindrom complex, caracterizat prin depleție hidro-salină extracelulară cu retenție hidro-salină celulară.

Manifestările clinice ale deplețiilor hidro-saline hipotone sînt dominate de tulburările datorate hipovolemiei, mai ales hipotensiune posturală, di-

minuarea debitului cardiac etc., iar cînd pierderile se produc rapid se ajunge chiar la colaps hipovolemic. Deficitele mari de Na^+ provoacă manifestări de hiperhidratare a celulelor nervoase (crampe musculare, confuzie, delir și chiar coma). Manifestările umorale evidențiază hemodiluția (concentrație plasmatică a Na^+ sub 130 mEq/l, diminuarea hematocritului, a hemoglobinemiei, a proteinemiei), ureea și acidul uric sînt crescute ca urmare a reabsorbției tubulare crescute, iar creatinina se menține în limite normale atît timp cînd nu este alterată RFG și crește în cazul diminuării grave a FSR. Volumul urinar este scăzut, urina este foarte concentrată (presiunea osmotică > 400 mOsm/l) cu toată hipoosmolalitatea lichidelor extracelulare, eliminările urinare de Na^+ sînt mult diminuate, excepție făcînd deplețiile hidro-saline consecutive unor afecțiuni care alterează reabsorbția tubulară a Na^+ (insuficiența cortico-suprarenaliană etc.).

Retențiile hidro-saline

Retențiile hidro-saline se instalează ca urmare a unui dezechilibru între aportul și eliminările de apă și sare, fiind caracterizate printr-un bilanț hidric pozitiv, însoțit uneori și de retenție de sare. Rinichii normali elimină prompt orice cantitate suplimentară de apă și sare și de aceea aportul hidric sau salin, chiar excesiv, determină doar rareori retenții hidro-saline temporare. De cele mai multe ori aceste retenții se instalează ca urmare a alterării eliminărilor urinare, datorită fie alterării renale primitive, fie mai frecvent influențelor endocrine anormale, care fac ca rinichii să nu își mai poată exercita rolurile fiziologice în menținerea volumului și osmolalității lichidelor extracelulare. Retențiile de lichide extracelulare se clasifică, la fel ca și deplețiile, în funcție de

osmolalitatea lor, în hiper-, izo- și hipotone.

Retențiile hidro-saline hipertone

Retențiile hidro-saline hipertone constau în acumulări în sectorul extracelular de lichide avînd concentrații de Na^+ superioare celei plasmatică. Cauzele acestor perturbări hidro-saline sînt reprezentate, mai rar, de un aport excesiv de sare, sub forma perfuziei unor cantități mari de soluții saline hipertone sau a ingestiei unor asemenea lichide (naufragiații care beau apă de mare) și, mult mai frecvent, de alterarea eliminărilor urinare hidro-saline, chiar la un aport moderat de sare, în condițiile unor nefropatii sau ale unui exces de corticosteroizi, primar (sindromul Conn), sau secundar (sindromul Cushing, hiperaldosteronismul secundar), precum și consecutiv tratamentelor intensive și prelungite cu corticosteroizi; de asemenea cardiaccii, ciroticii și nefroticii cu edeme pot face retenții hidro-saline severe, mai ales în anumite condiții climatice (căldură uscată), dacă pierderile crescute de apă prin piele și plămîni sînt corectate doar prin aport hidric sau prin perfuzii cloruro-sodice.

Acumulările de lichide hipertone în sectorul extracelular, cu creșterea consecutivă a osmolalității acestui sector, vor determina pe baza mecanismelor osmozei un transfer de lichide celulare în mediul extracelular pînă la restabilirea echilibrului osmotic dintre lichidele acestor sectoare. Aceste mișcări lichidiene, a căror amploare este condiționată de intensitatea hipertонiei extracelulare, provoacă un dezechilibru între volumul lichidelor celulare și extracelulare, caracterizat prin creșterea volumului lichidelor extracelulare și diminuarea corespunzătoare a volumului lichidelor celulare.

Simptomatologia retențiilor de lichide hipertone constă în asocierea de manifestări ale depleției hidro-saline

celulare (uscăciunea mucoaselor bucofaringiene, sete vie, febră, agitație, uneori torpoare și chiar coma), cu manifestări ale retenției hidrice extracelulare (edeme, uneori discrete alterări masive, tahicardie, hipertensiune arterială etc.).

Retențiile hidro-saline izotone

Retențiile hidro-saline izotone (edemele) constau în acumulări în spațiile interstițiale de lichide cu osmolalitate apropiată de cea plasmatică, fără modificări semnificative ale volumului lichidelor celulare. Edemele pot fi localizate și să constea în acumularea doar a câțiva ml de lichide într-o zonă tisulară restrânsă (focarul inflamator), sau să fie generalizate, situație în care se acumulează câțiva litri de lichid în spațiile interstițiale. Obișnuit edemele reprezintă manifestarea unor tulburări grave ale schimburilor lichidiene capilare, dar uneori se produc ușoare edeme gambiere și la oameni sănătoși având un volum lichidian extracelular normal după statul pe scaun mai multe ore, mai ales pe vreme caldă.

Lichidele interstițiale, cuprinse între membranele celulare și cele capilare — în realitate un gel cu conținut bogat în mucopolizaharide și în special în acid hialuronic —, fac legătura dintre sânge și celule, fiind sediul unor permanente schimburi extrem de importante. Dacă schimburile dintre lichidele interstițiale și cele celulare sînt mai puțin clarificate fiind greu accesibile studiului, schimburile dintre lichidele interstițiale și cele intravasculare sînt mai bine studiate, descriindu-se o adevărată circulație transversală dirijată de forțele presionale, care acționează de o parte și de cealaltă a membranei capilare. Constituit dintr-un strat unic de celule endoteliale așezat pe o membrană bazală subțire, peretele capilar se comportă ca o membrană semipermeabilă,

permițind transferul prin difuziune în ambele sensuri al apei și al substanțelor dizolvate și, într-o proporție minimă, transportul prin pinocitoză al unor macromolecule plasmatică (proteine, glicoproteine etc.). Permeabilitatea selectivă a peretelui capilar, atribuită clasic prezenței unor pori la nivelul cimentului intercelular, care nu ar permite decît transferul apei și al micromoleculelor în soluție, probabil că are o explicație mult mai complexă. Existența porilor și a cimentului intercelular nu a fost confirmată de microscopia electronică, iar transferul transcapilar probabil că are loc prin fisurile dintre celulele endoteliale care fac legătura directă între lumenul capilar și membrana bazală a capilarului, aceasta din urmă reprezentînd adevăratul filtru. Variațiile dimensionale ale fisurilor interendoteliale, datorită apropierii celulelor sub influența forțelor Van der Waals sau îndepărtării lor ca rezultat al forțelor electrostatice, precum și a legăturilor chimice ionice (mai ales a punților de calciu), pot produce importante modificări cantitative ale schimburilor lichidiene dintre capilar și interstițiu, dar membrana bazală, fiind continuă și comportîndu-se ca rășinile schimbătoare de ioni, este aceea care controlează aceste schimburi atît cantitativ cît mai ales calitativ.

Schimburile transcapilare sînt rezultatul sumei algebrice a presiunilor antagoniste care acționează de o parte și de cealaltă a peretelui capilar, fiind cunoscute sub denumirea de forțe Starling:

— presiunea hidrostatică intracapilară, forță motrică creată de sistola cardiacă ce tinde să producă extravazarea lichidelor vasculare în interstițiu, măsurată prin canulare are valori de 30—40 mm Hg la capătul arteriolar al capilarului, 10—15 mm Hg la capătul venos și aproximativ 25 mm Hg în segmentul mijlociu, iar prin metode mai fine (izogravimetrice

și izovolumetrice) presiunea capilară „funcțională” s-a dovedit a fi doar de aproximativ 17 mm Hg (în general se admite valoarea medie de 25 mm Hg);

!— presiunea coloidosmotică dezvoltată de proteinele plasmatică și în special de albumine — răspunzătoare pentru 70% din valoarea totală, deoarece se găsesc în cantitate dublă față de globuline și exercită comparativ cu acestea o presiune oncotică dublă —, reprezintă forța care tinde să mențină lichidele în vase și să atragă lichidele interstițiale în capilar și are valoarea medie de 28 mm Hg, din care 19 mm Hg dezvoltă proteinele în suspensie în apa plasmatică și 9 mm Hg cationii menținuți în plasmă (în special Na^+) pentru neutralizarea sarcinilor electronegativeale proteinelor, conform echilibrului Gibbs-Donnan;

— presiunea lichidelor interstițiale este negativă, ca urmare atât a sucțiunii limfatice cât și a presiunii coloidosmotice a proteinelor plasmatică și, având valoarea medie de $-6,3$ mm Hg, tinde să accentueze extravazarea lichidelor plasmatică în interstițiu și fluxul de lichide prin spațiile tisulare; în spațiile interstițiale mai acționează și presiunea structurilor solide (fibre collagenice, reticulul gelului de acid hialuronic), egală dar de sens opus cu aceea a lichidelor interstițiale, precum și turgorul pielii care exercită o presiune medie de 2 mm Hg și, ca urmare, presiunea tisulară totală — suma algebrică a diverselor presiuni care acționează la nivelul oricărei suprafețe dintr-un țesut — este de aproximativ 2 mm Hg;

— presiunea coloidosmotică a lichidelor interstițiale dată de proteinele plasmatică care străbat permanent pereții capilari (în special albuminele) fiind apoi drenate pe cale limfatică și care, având o concentrație medie de 2 g/100 ml, exercită o presiune de 5 mmHg ce atrage lichide plasmatică în spațiile interstițiale.

Presiunea care controlează ultrafiltrarea prin peretele capilar poate fi calculată prin următoarea formulă (14):

$$\begin{aligned} P_u &= \Delta P - \Delta \Pi \\ &= (P_c - P_t) - (\Pi_c - \Pi_t) \end{aligned}$$

în care:

ΔP = diferența dintre presiunile hidrostatice din capilare (P_c) și din interstițiu (P_t);
 $\Delta \Pi$ = diferența dintre presiunile coloidosmotice intravasculare (Π_c) și interstițiale (Π_t).

Rata netă a schimburilor de lichide prin capilare (J_v) poate fi calculată prin formula:

$$J_v = L_p A [(P_c - P_t) - (\pi_c - \pi_t)]$$

în care:

A = suprafața capilară prin care are loc ultrafiltrarea; L_p = coeficientul de filtrare al peretelui capilar, dependent de unitatea de suprafață filtrantă, unitatea de presiune și timp.

Suma algebrică a forțelor care acționează la capătul arteriolar al capilarului, constituită din forțele care stimulează extravazarea lichidelor din capilare (presiunea hidrostatică = 25 mm Hg, presiunea negativă a lichidelor interstițiale = $-6,3$ mm Hg și presiunea oncotică a lichidelor interstițiale = 5,0 mm Hg) și forțele care tind să intravazeze lichidele interstițiale (presiunea coloidosmotică = 28 mm Hg), realizează o presiune efectivă de filtrare de 8,3 mm Hg, care face ca aproximativ 0,3% din plasma ce străbate capilarele să filtreze în spațiile interstițiale. La capătul venos al capilarului raportul de forțe presiionale se schimbă, forțele care tind să intravazeze lichidele interstițiale depășind pe cele care tind să stimuleze extravazarea lichidelor intracapilare (presiunea hidrostatică = 10 mm Hg, presiunea negativă a lichidelor interstițiale = $-6,3$ mm Hg și presiunea oncotică a lichidelor interstițiale = 5,0 mm Hg) cu 6,7 mm Hg, valoare care reprezintă presiunea de reabsorb-

ție ce asigură reintrarea la capătul venos a aproximativ 9/10 din totalul lichidelor plasmatiche ultrafiltrate în spațiile interstițiale la capătul arteriolar, restul revenind în circulația sistemică pe cale limfatică.

În condiții fiziologice există un echilibru perfect între forțele care acționează de o parte și de cealaltă a peretelui capilar și de aceea întreaga cantitate de lichide care ultrafiltrează la capătul arteriolar al capilarelor (aproximativ 16 ml/minut) intră în vase la capătul venos al capilarelor și într-o măsură redusă prin sistemul limfatic, volumele lichidelor interstițiale și plasmatiche menținându-se surprinzător de constant. În anumite condiții patologice echilibrul de forțe poate fi tulburat, fie prin creșterea forțelor care stimulează ultrafiltrarea, fie prin diminuarea celor care se opun acestui proces și, ca urmare a creșterii presiunii lichidelor interstițiale, se ajunge la acumulări crescute de lichide în spațiile intercelulare — edemul.

Reglarea presiunii lichidelor interstițiale se realizează, pe de o parte, prin modificări cantitative ale fluxului limfatic, care crește concomitent cu augmentarea presiunii lichidelor, antrenând și un drenaj limfatic sporit și diminuează în condiții inverse și, pe de altă parte, prin modificări ale reabsorbției lichidelor interstițiale în capilare, dependentă, între altele, și de concentrația interstițială a proteinelor. Reglarea volumului lichidelor interstițiale apare deci a fi intim corelată cu reglarea presiunii lichidelor interstițiale și cu conținutul lor proteic, creșterea volumului acestor lichide însoțindu-se de expandarea spațiilor tisulare și de augmentarea presiunii lichidelor interstițiale (fig. 48). Numeroase cercetări au demonstrat că dacă presiunea lichidelor interstițiale este pozitivă (are o valoare superioară presiunii atmosferice), țesutul celular este edematos, iar la valori negative ale presiunii țesuturile sînt needematoase. La o

presiune normală a lichidelor interstițiale ($-6,3$ mmHg) volumul de lichide libere este zero și lichidele imobilizate în gelul extracelular ating la adultul

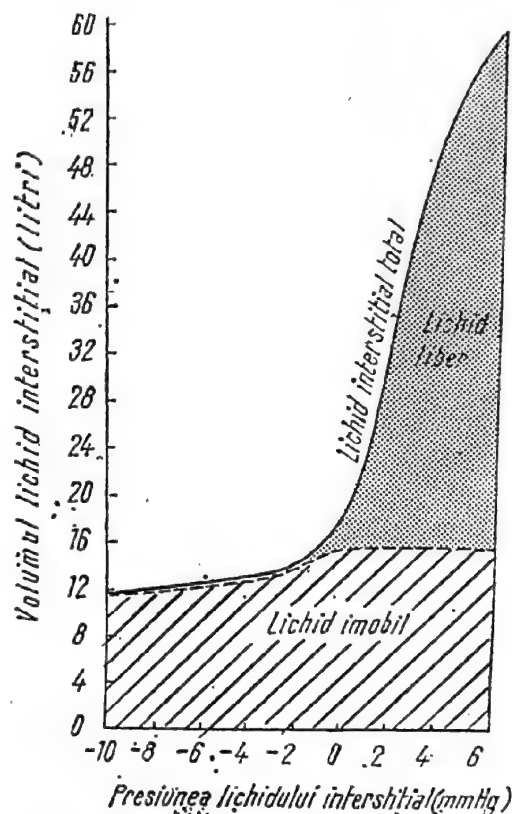


Fig. 48 — Efectul creșterii presiunii lichidului interstițial asupra volumelor de lichid total interstițial, lichid imobil (gel fluid) și lichid liber (după Guyton, A.G., 1976).

normal aproximativ 12 l. Apariția unor mici cantități de lichid liber în țesuturi este urmată de înlăturarea lor promptă prin mecanismele osmotice capilare și limfatice. Când însă presiunea lichidelor interstițiale a crescut la zero, înainte de a apare edemul manifest, volumul lichidelor imobile a crescut cu aproximativ 30%, din cauza tendinței naturale a reticulului gelului de a se expanda și astfel de a atrage lichidele în gel, iar când presiunea lichidului interstițial liber a depășit zero gelul este expandat maximal și, deoarece volumul lichidelor imobile nu mai poate crește, începe să crească rapid volumul lichidelor interstițiale libere, care fiind foarte mobile

în țesuturi favorizează apariția godeului la presiune.

Edemele debutează întotdeauna printr-o modificare de repartitie lichidiană între compartimentul intravascular și cel interstițial, care are ca urmare creșterea presiunii lichidelor interstițiale și acumularea crescută de lichide în spațiile interstițiale. Modalitățile inițiale de producere a modificării de repartitie pot fi reprezentate de următoarele cauze (fig. 49):

— creșterea presiunii hidrostatice intracapilare, care are ca rezultat filtrarea unor cantități mai mari de lichide în segmentul arteriolar al capilarului și reîntrarea unor cantități mai mici de lichide în segmentul venular, cu acumulare consecutivă de lichide în spațiile interstițiale până ce presiunea lichidului interstițial se echilibrează cu cea intracapilară; acest mecanism intervine în patogenia edemelor prin vasodilație arteriolară (edemele locale inflamatorii, alergice etc.) și mai ales a edemelor prin îngreunarea întoarcerii venoase (insuficiență cardiacă congestivă, flebite, compresii sau ligaturi ale venelor mari etc.);

— scăderea proteinemiei (în special hipoalbuminemiei), prin diminuarea presiunii coloidosmotice intracapilare la valori sub 11 mg Hg, permite ieșirea în interstițiu a unor cantități crescute de lichide și diminuează reabsorbția lor, favorizând acumularea de lichide în spațiile interstițiale; acest mecanism explică edemele din arsuri întinse, sindromul nefrotic, stările cașectice, cirozele hepatice, bolile nutriționale (beri-beri, scorbut etc.);

— obstrucția drenajului limfatic, urmată de acumularea în lichidele interstițiale a proteinelor care străbat continuu în mici cantități peretele capi-

lar și de creșterea presiunii coloidosmotice în spațiile tisulare și retenție de lichide, reprezintă mecanismul patogenetic fundamental al edemelor elefantiazice din infecțiile cu filarii care obstruează mecanic capilarele limfatice, al edemelor

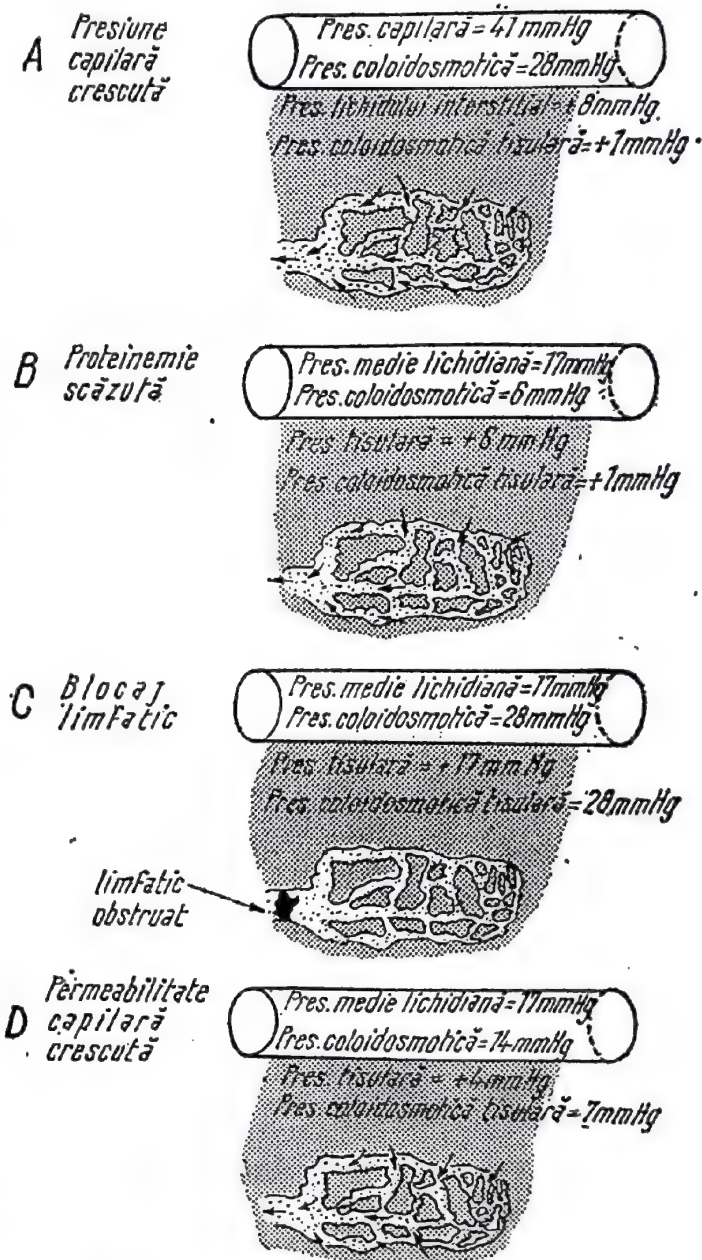


Fig. 49 — Cauzele edemelor (după Guyton, A.C., 1976).

prin constituirea de cicatrice sau fibroze după intervenții chirurgicale sau radioterapie pentru neoplazii etc; probabil că importanța drenajului lim-

fatic este mult mai mare, unii autori susținând că în orice tip etiologic de edem ar interveni și diminuarea drenajului limfatic, care duce la acumularea de proteine în spațiile extravasculare și la alterarea schimburilor transcapilare;

— creșterea permeabilității capilare permite extravazarea de proteine plasmatice în spațiile tisulare măbind presiunea coloidosmotică a lichidelor interstițiale și diminuând presiunea coloidosmotică intracapilară, ceea ce are ca urmare retenția în interstiții a unor cantități mari de ultrafiltrat, mecanism fundamental în patogenia edemelor loco-regionale din arsuri, infecții cu germeni anaerobi, afecțiuni inflamatorii alergice, intoxicații (arsenic, săruri ale metalelor grele etc.), hipoxia cronică severă, dar și consecutiv supradistensiei capilarelor timp de câteva minute, care poate altera permeabilitatea capilară 4—10 ore.

De obicei intervenția acestor modalități patologice de inițiere a edemelor se face în variate asocieri în funcție de etiologie, dar cu predominanța uneia dintre ele.

În cazul edemelor locale, produse mai ales ca urmare a alterării permeabilității capilare, acumularea lichidiană în spațiile tisulare se face pe zone puțin întinse și, deoarece nu provoacă alterări cantitative importante ale volumelor lichidiene, nu solicită intervenția unor mecanisme compensatoare. Ede-mele regionale, consecința unor factori care au efecte mai întinse și mai complexe, determină în perioada de constituire — mai ales dacă acumulările lichidiene se fac rapid — diminuări corespunzătoare ale volemiei, care solicită intervenția mecanismelor compensatoare, rinichii reținând apă și sare pînă la normalizarea volemiei. Ede-mele generalizate (anasarca) sînt provocate de factori etiologici cu acțiune foarte largă, care determină acu-

mulări mari de lichide în spațiile interstițiale și scăderi corespunzătoare ale volemiei, excepție făcînd doar insuficiența cardiacă congestivă, în care există hipervolemie dar volumul sanguin efectiv este diminuat din cauza stazei. Hipovolemia absolută sau relativă, prezentă întotdeauna în fazele de constituire a edemelor sistemice, indiferent de etiologia lor, prin diminuarea presiunii de perfuzie renală, stimulează celulele aparatului juxtaglomerular care vor descărca cantități sporite de renină și, consecutiv generării de angiotensină II, va fi stimulată secreția de aldosteron de către celulele zonei glomerulate a corticosuprarenalei (a se vedea „Reglarea activității renale”). Bolile care se însoțesc de edeme generalizate determină obișnuit și leziuni biochimice și/sau structurale hepatice și, de aceea, metabolizarea aldosteronului se va face defectuos, mecanism care contribuie de asemenea la producerea unui exces de aldosteron în organism. Cantitățile sporite de aldosteron, rezultate prin hipersecreție și/sau diminuarea metabolizării hepatice, vor diminua puternic eliminările de Na^+ din organism, în special pe cele urinare.

La bolnavii cu edeme există și o tulburare a mecanismului de eliberare de sub efect aldosteronic (*escape mechanism*). S-a demonstrat că administrarea zilnică a unor doze mari de aldosteron la subiecți normali este urmată timp de câteva zile de retenție sodată, după care, deși administrările hormonale continuă, retenția de sodiu încetează, mecanism absent la pacienții cu edeme generalizate (cardiace, hepatice, renale). Eliberarea de sub efect aldosteronic se datorează creșterii volumului lichidelor extracelulare, care deprimă progresiv reabsorbția tubulară a Na^+ , pînă cînd, ca urmare a depășirii capacității de reabsorbție (dealtfel crescută), se instalează natriureză. S-a sugerat că mecanismul de eliberare încetează să funcțio-

neze ca urmare a creșterii volumului lichidelor extracelulare, din cauza reducerii presiunii coloidosmotice a plasmei și a rezistenței vasculare renale, care, prin creșterea presiunii interstițiale renale, ar scădea reabsorbția tubulară a Na^+ . S-a susținut că, în afara acestui mecanism intrinsec renal, ar mai putea participa descărcarea unui hormon care stimulează pierderile urinare de Na^+ sau inhibiția secreției unui hormon care reține Na^+ , mai bine fundamentată fiind ipoteza unui hormon natriuretic, care ar acționa însă doar la nivel renal, deoarece alte glande care răspund la acțiunea aldosteronului (salivare, intestinale, sudoripare) nu prezintă fenomenul de „scăpare“.

Retenția de sare se va însoți de retenția unor cantități corespunzătoare de apă, unii autori susținând că apa s-ar reține ca rezultat al descărcărilor crescute de ADH, declanșate de creșterea osmolalității lichidelor extracelulare sau de hipovolemie, în timp ce alții admit că retenția de apă ar fi doar consecința mecanismelor osmotice renale declanșate de reabsorbția crescută de sare.

Edemele generalizate debutează deci printr-o modificare de repartitie între lichidele intravasculare și cele interstițiale în cadrul unui capital hidro-salin nemodificat, iar ulterior, ca rezultat al mobilizării mecanismelor compensatoare, are loc o retenție renală crescută de apă și sare cu creștere consecutivă a volumului lichidelor extracelulare și a conținutului hidro-salin global.

În patogenia tipurilor de edem generalizat menționate, rinichiul este antrenat secundar, sub influența mecanismelor compensatoare, dar în anumite afecțiuni renale caracterizate prin oligo-anurie (glomerulonefrite acute, tubulonecroze acute, toxemie gravidică tardivă etc.), precum și consecutiv administrării de cantități crescute de hor-

moni corticosuprarenalieni, edemul este consecința directă a incapacității renale de a elimina cantități adecvate de urină, în condițiile menținerii nemodificate a aportului hidro-electrolitic. Lichidele reabsorbite din intestin măresc presiunea intracapilară, stimulând ultrafiltrarea și acumularea de lichide în spațiile tisulare și provoacă edeme întinse.

Mecanismele compensatoare neuroendocrine sînt mobilizate în orice tip etiologic de hipovolemie (hemoragie, plasmoragie, pierderi de lichide electrolitice prin diaree, sudorație excesivă etc.), reducerea presiunii de perfuzie renală și mobilizarea sistemului renină-angiotensină, prin vasoconstricție sistemică și stimularea biosintezei de aldosteron care activează reabsorbția tubulară de Na^+ și apă, normalizînd volemia și condițiile hemodinamice. În situațiile patologice care nu se însoțesc de sindrom edematos, hiperactivitatea mecanismelor compensatoare încetează prin corectarea hipovolemiei, în timp ce în afecțiunile care produc edeme generalizate mecanismele neuroendocrine continuă să acționeze, determinînd acumularea de cantități crescute de lichide în spațiile tisulare. Această particularitate se datorează faptului că în bolile însoțite de edeme continuă acțiunea factorilor care stimulează deplasarea lichidelor plasmaticе spre interstițiu, imprimînd astfel o tendință continuă de hipovolemie. Determinările de aldosteron în asemenea afecțiuni au demonstrat că hipersecreția hormonală este maximă în perioada de constituire a edemelor, apoi, pe măsura diminuării acțiunii factorilor care produc modificările de repartitie intercompartimentală, secreția hormonală scade, dar nu se normalizează pînă ce nu este înlăturat factorul cauzal (corectarea hipoproteinemiei, insuficienței cardiace etc.).

Organismul uman are o mare capacitate de a rezista la instalarea edemelor, din cauza mai multor mecanime

care se opun pozitivării presiunii lichidelor interstițiale — cauza constituirii edemelor. Primul mecanism este reprezentat de menținerea presiunii negative a lichidelor interstițiale (în condiții normale — 6,3 mm Hg), printr-o permeabilitate capilară normală și mai ales printr-un drenaj limfatic adecvat. Alt factor de siguranță este constituit de creșterea drenajului limfatic pe măsura creșterii presiunii lichidelor interstițiale, pînă la valori de 20—25 ori superioare celor normale, atunci cînd presiunea lichidelor interstițiale a ajuns la zero. S-a calculat că pentru a se forma cantitatea maximă de limfă ce poate fi drenată de vasele limfatice normale, este necesară o creștere a presiunii de filtrare de aproximativ 7 mm Hg. Creșterea fluxului limfatic se însoțește și de un drenaj crescut de proteine din spațiile interstițiale, cu scăderea corespunzătoare a presiunii coloidosmotice a acestor lichide de la 5 la 1 mm Hg. Din adunarea factorilor de siguranță menționați (exprimați în mm Hg) rezultă un factor de siguranță total de aproximativ 17,5 mm Hg, care previne instalarea edemelor și de aceea pentru a apare edeme este necesar ca presiunea intracapilară să se dubleze, sau presiunea coloidosmotică să scadă pînă sub 10 mm Hg. Aceste date sînt confirmate de constatarea că edemul brațului apare numai dacă se realizează un vacuum extern de cel puțin 18 mm Hg și nu apare la valori mai mici.

În continuare sînt prezentate mecanismele patogenetice ale principalelor tipuri etiologice de edeme sistemice (cardiac, cirotic și nefrotic).

Edemul cardiac recunoaște o patogenie complexă, încă insuficient precizată cu toate că i-au fost consacrate numeroase cercetări. Insuficiența cardiacă congestivă este caracterizată prin scăderea debitului cardiac, creșterea volumului și a presiunii venoase și scă-

derea volumului intraarterial efectiv, uneori chiar și a celui absolut. Instalarea acută a insuficienței ventriculului stîng poate determina o importantă congestie pulmonară cu edem pulmonar rapid instalat, în schimb, nici un tip de decompensare cardiacă acută nu este urmat de instalarea imediată a edemelor periferice, pentru că insuficiența cardiacă acută severă, deși mărește presiunea în atriul drept, scade presiunea hidrostatică intracapilară. Edemele periferice se constituie de abia după cîteva zile, consecutiv retenției renale de apă și sare, care mărește presiunea sistemică de umplere și întoarcerea venoasă la cord, augmentează suplimentar presiunea în atriul drept, mărește presiunea hidrostatică intracapilară și consecutiv ultrafiltrarea transcapilară, determinînd acumularea de lichide în spațiile interstițiale.

Mecanismul retenției renale de apă și sare este doar parțial elucidat. Unii autori atribuie o importanță deosebită diminuării ratei filtrării glomerulare, frecvent prezentă în insuficiența cardiacă congestivă, consecutiv ușoarei scăderi a presiunii arteriale și mai ales a constricției simpatice a arteriolei aferente glomerulare, astfel realizîndu-se scăderea încărcării tubulare cu săruri de Na^+ (NaCl și NaHCO_3) și cu apă, ceea ce permite o reabsorbție mai puternică. Acest mecanism, demonstrat experimental, este discutabil deoarece frecvent edemul cardiac se poate constitui și rezorbi și în absența unor modificări aparente ale RFG. Un rol mai important în creșterea reabsorbției tubulare de apă și sare deține sistemul renină-angiotensină, activat de scăderea presiunii de perfuzie a aparatului juxtaglomerular și avînd ca rezultat generarea de angiotensină II, care mărește reabsorbția de apă și sare, atît prin constricția arteriolei eferente glomerulare și diminuarea consecutivă a cantităților de lichid ce ajung în tubi, cît și prin stimularea secreției corticosuprarenaliene de aldo-

steron. Hiperaldosteronismul nu poate provoca retenție prelungită renală de apă și sare decât în prezența factorilor care predispun la edem, în absența acestora hipersecreția de aldosteron producând doar creșterea moderată a reabsorbției de Na^+ și mai ales pierderi minore de K^+ ; de asemenea ar trebui ca acțiunea hormonului să înceteze după câteva zile ca urmare a fenomenului de „scăpare”, dacă nu ar interveni unii factori de natură umorală sau hemodinamică care potențează acțiunile aldosteronului. Unii autori admit intervenția unui hormon care stimulează eliminările urinare de Na^+ , în timp ce alții susțin că la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă s-ar descărca în cantități crescute ADH, sau substanțe asemănătoare, ca urmare a stimulării volum- și osmoreceptorilor, favorizând reabsorbția tubulară de apă. Mai puțin lămurit este mecanismul de constituire a edemelor în insuficiențele cardiace cu debit crescut (anemie, cordul pulmonar etc.), dar probabil că și la acești bolnavi există o scădere a fluxului sanguin renal, care pune în mișcare mecanisme de retenție a Na^+ , similare celor ce acționează în cazul insuficiențelor cardiace cu debit scăzut.

Edemul cirotic se acumulează în cavitatea peritoneală constituind ascita și este consecința unor multiple mecanisme patogenice. Distrugerile hepatocitare produc alterări ale circulației intrahepatice care afectează predominant sistemul venos port, rezultând o hipertensiune în ramificațiile acestui sistem cu presiune obișnuit scăzută. Creșterea presiunii hidrostatice în venele sistemului port produce varicele esofagiene, favorizează procesul de ultrafiltrare atât din capilarele hepatice cât și din cele intestinale și reduce cantitatea de lichide care reintră în vase, ceea ce are ca rezultat constituirea ascitei, concomitent cu diminuarea volumului plasmatic. Acumularea lichidului de ascită este favorizată și de

hipoalbuminemia constant prezentă care, prin scăderea presiunii coloidosmotice a plasmei, permite extravazarea unor cantități crescute de ultrafiltrat și diminuează cantitățile reabsorbite. Asociată adesea hipertensiunii portale există frecvent și o permeabilitate crescută a patului capilar portal pentru albuminele plasmatică, a căror concentrație va crește în lichidele interstițiale, reținând astfel o cantitate sporită de lichide filtrate. Hipovolemia, care se instalează ca urmare a acumulării lichidului de ascită, stimulează descărcările de aldosteron și de ADH, pe care ficatul insuficient îi va inactiva mai lent și, ca urmare acești hormoni vor stimula reabsorbția tubulară de apă și sare, ducând la edeme generalizate.

Edemul sindromului nefrotic este considerat ca exemplul clasic al consecințelor hipoproteinemiei. Capilarele glomerulare lezate în sindromul nefrotic permit ca permanent să se piardă prin urină mari cantități de proteine, obișnuit 10—20 g pe zi, dar adeseori și mai mult. Cea mai mare parte a acestor proteine fiind albumine plasmatică, se va instala o hipoproteinemie prin hipoalbuminemie progresivă, iar când concentrația plasmatică a albuminelor va scădea sub 2,5 g/100 ml (normal 4—5 g), ca urmare a scăderii presiunii coloidosmotice intracapilare, vor apare edemele generalizate. Cu toate că hipoproteinemia și hipoalbuminemia favorizează creșterea volumului lichidelor extracelulare pe socoteala diminuării volumului plasmatic, constituirea unor edeme importante are loc numai după ce hipovolemia a declanșat mecanismele hormonale, care, acționând asupra rinichiului, stimulează retenția de apă și sare. Excesul de apă și sare reținut nu corectează însă hipovolemia care a declanșat activitatea sistemului renin-angiotensină-aldosteron, ci contribuie doar la creșterea edemelor, care continuă până ce presiunea lichidelor

interstițiale o egalează pe aceea efectivă de filtrare. Pacienții cu sindrom nefrotic nu fac edem pulmonar pentru că vasele pulmonare sînt perfuzate cu o presiune scăzută și presiunea coloidosmotică, chiar mult redusă, este suficientă pentru a împiedica apariția edemului. În schimb, acești pacienți pot deveni dispneici, din cauza edemului pleurei parietale, care este irigată cu sînge la presiuni sistemice.

Hipoproteinemia nu poate explica singură patogenia edemului nefrotic, dovadă fiind rezultatele corticoterapiei, care poate face să dispară proteiuria, să restabilească nivelul proteinemiei și diureza și să topească edemele. Uneori însă corticoterapia nu influențează aparent proteiuria și proteinemia, în schimb, întreruperea administrării hormonale produce diureză și dispariția edemelor, deși proteinemia continuă să rămînă subnormală.

Retențiile hidro-saline hipotone

Retențiile hidro-saline hipotone, caracterizate printr-un bilanț hidro-salin pozitiv cu retenție sodată mai redusă comparativ cu cea hidrică, reprezintă forma cea mai gravă de acumulări lichidiene.

Uneori dezechilibrul se instalează ca rezultat al unui decalaj important între aportul crescut de lichide, de obicei hipotone, și capacitatea renală de a le elimina, situație întîlnită în cazul administrării orale de apă, ceai, sau a perfuziei de soluții glucozate izotone, fără un aport sodat corespunzător la bolnavii cu leziuni renale sau cu dereglări ale mecanismelor care controlează eliminările renale hidro-saline; exemple în acest sens sînt: stările postagresive, insuficiența renală acută (cînd se descarcă în circulație și un exces de apă endogenă provenită din catabolismul tisular intensificat), nefroangiosclerozele, nefropatiile cronice

severe și cirozele (în care uneori se supraadaugă și pierderi sodate extra-renale și un regim hiposodat), insuficiența cardiacă globală gravă, diminuările FSR (hemoragii, depleții grave hidro-saline, sindroame dureroase etc.), sau pacienții cu insuficiență cardiacă sau glomerulonefrite cronice cărora li s-a suprimat aportul de sare.

Alteori retențiile hidro-saline hipotone sînt consecința diminuării eliminărilor hidrice renale, ca rezultat al unui exces de ADH, administrat exogen sau descărcat din neurohipofiză sau din alte țesuturi, fără ca vreun stimul fiziologic să explice această hipersecreție. Asemenea descărcări inadecvate de ADH au fost descrise inițial în tumorile bronhogene, apoi în diverse alte neoplazii maligne ale duodenului, pancreasului, timusului, uterului etc., în afecțiuni pulmonare (pneumonie, tuberculoză, aspergiloză excavată etc.), în afecțiuni nervoase (meningite, encefalite, leziuni traumatice craniene, abcese cerebrale, hemoragii subarahnoidiene, tumori cerebrale etc.), precum și după administrarea unor droguri (vincristină, clorpropamidă, tiazide, clofibrat, antidepressive triciclice etc.). ADH eliberat în cantități sporite din neurohipofiză în diversele afecțiuni intracraniene sau potențat de anumite droguri (clorpropamidă, clofibrat etc.), sau peptidele avînd acțiuni asemănătoare acestui hormon (*antidiuretic hormone-like activity*), acționînd asupra nefronului distal, determină o anti-diureză intensă, urmată de retenție hidro-salină hipotonă.

Cercetări efectuate pe oameni, cărora li s-au administrat preparate de ADH cu acțiune prelungită, au demonstrat scăderea diurezei și creșterea rapidă a concentrației urinare, cîștig în greutate și hemodiluție. A treia zi de administrare a hormonului a apărut o diureză salină intensă, datorată creșterii RFG, diminuării reabsorbției de sare în tubii proximali din cauza diluției proteinelor plasma-

tice din capilarele peritubulare și sistării descărcărilor de aldosteron. Diureza salină reprezintă un răspuns normal al organismului la supraexpansiunea volumului lichidelor extracelulare, în condițiile în care excesul de ADH împiedică diureza apoasă. Studii mai îndelungate efectuate la animale au precizat că dacă se continuă administrarea de ADH se restabilește echilibrul apei și sodiului, dar hiponatremia persistă, cu toate că hipotonicitatea urinară scade din cauză că expansiunea lichidelor extracelulare mărește fluxul sanguin renal și medular „spălând” interstițiul medular hipertonic și scăzând efectul ADH. Întreruperea administrării de ADH este urmată de o intensă diureză apoasă, cu retenție de Na^+ , care poate chiar dispărea din urină.

În diversele condiții patologice menționate, incapacitatea eliminării renale a unui exces de apă este urmată de expandarea volumului lichidelor extracelulare și a volemiei, cu hemodiluție evidențiată prin scăderea concentrației plasmatice a proteinelor, hiponatremie și hipocloremie, scăderea hematocritului și a hemoglobinemiei. Retenția hidro-salină izotonă extracelulară determină inhibiția descărcărilor de aldosteron, care, atunci când rinichii nu sînt prea lezați sau sînt normali (ca în cazul administrării și/sau a hipersecreției prelungite de ADH) produce o diureză salină cu eliminarea unui surplus de apă. În cazurile în care rinichii sînt prea lezați sau nu mai reacționează adecvat, are loc un transfer osmotic al apei extracelulare spre

sectorul celular, ajungîndu-se la o hiperhidratare globală, care realizează o adevărată intoxicație cu apă. Hiperhidratarea celulară este urmată de intensificarea catabolismului, furnizînd un exces de apă endogenă și agravînd situația. Inhibiția apoasă a celulelor cerebrale (edemul cerebral), sau a celulelor tubulare renale care provoacă oligurie pînă la anemie, reprezintă factori de agravare a stării pacientului.

Simptomatologia retențiilor hidro-saline globale, caracterizată prin asocierea manifestărilor retenției extracelulare cu cele ale retenției celulare, este dominată de tulburările hemodinamice și nervoase. Tulburările hemodinamice constau în: hipertensiune arterială de volum, cu creșterea inițială a presiunii sistolice și apoi a celei diastolice, creșterea progresivă a frecvenței cardiace, uneori edem pulmonar acut prin decompensarea ventriculului stîng ca rezultat al suprasolicitării volumetrice, iar simptomatologia nervoasă include: astenie, cefalee, hiperpnee, crampe musculare, tulburări psihice, convulsii și chiar stări comatoase, datorate edemului cerebral. Constant sînt prezente și manifestări digestive, printre care lipsa setei sau dezgust pentru lichide, grețuri, vărsături, care agravează sindromul prin pierderi sodate. În schimb, în administrările sau hipersecrețiile prelungite de ADH sau de substanțe cu acțiune similară acestui hormon, manifestările clinice lipsesc, bolnavii prezentînd doar hiponatremie prin hemodiluție — hiponatremia asimptomatică.

Bibliografie selectivă

1. BURG M.B. — The Renal Handling of Sodium Chlorate. In: The Kidney (sub red. Brenner M.B., Rector F.C.) W.B. Saunders & Comp., Philadelphia, Londra — Toronto, 1976, p. 272—298.
2. DEQUIEDT PH. — *Lille méd.*, 1980, 25, 164.
3. DE WARDNER H.E., MILLS I.H., CLAPHAM W.F., HAYTER C.J. — *Clin. Sci.*, 1961, 21, 249.
4. GAMBLE J.L. — Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluid, ed. a VI-a, Harvard University Press, Cambridge, 1964.
5. GANER O.H., HENRY J.P., BEHN C. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1970, 32, 547.

6. GOTTSCHALK C.W., LASSITER W.E. — Urine Formation in the Diseased Kidney. In: „Medical Physiology“ (sub red. Monntcastle W.B.). The C.V. Mosby Comp., Saint Louis, 1974, ed. a 13-a, p. 1 106—1 115.
7. GUYTON A.C. — Textbook of Medical Physiology, W.B. Saunders & Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1976, p. 424—485.
8. HAMBURGER J., GRUNFELDT J.P. XERRY A., AUVERT J. — Nephrologie — Urologie, Flammarion, Médecine Sciences, Paris, 1973.
9. HARGITAY B., KUHN W. — *Z. Elektroderm.*, 1951, 55, 539.
10. JAMISON R.L. — *Amer. J. Physiol.*, 1968, 215, 236.
11. JAMISON R., BUERKETT J., LO-CY F. — *Amer. J. Physiol.*, 1973, 224, 180.
12. LEAF A., COTRAN R.S. — Regulation of the Volume and Concentration of the Body Fluids. In: „Renal Pathophysiology“, Oxford University Press, New York, 1976, p. 50—71.
13. MAACK TH., WINDHAGER E.H. — Electrolyte Transport in the Nephron. In: „Renal Disease“ (sub red. Sir Black D., Jones N.F.), ed. a IV-a, Blackwell Scientific Publ. Oxford-Londra-Edinburgh-Melbourne, 1979, p. 107—138.
14. MAFFY R.H. — The Body Fluids: Volume, Composition and Physical Chemistry. In: „The Kidney“ (sub red. Brenner B.M., Rector F.C.), W.B. Saunders & Comp., Philadelphia — Londra-Toronto, 1976, p. 65—101.
15. O'DELL R., SCHMIDT-NIELSEN B. — *Fed. Proc.*, 1960, 19, 366.
16. PITTS R.F. — Physiology of the Kidney and Body Fluids, ed. a III-a, Year Book Medical Publ., Chicago, 1974.
17. TAYLOR A., MAMELAK M., REAVEN F., MAFFLY R. — *Science*, 1973, 181, 347.
18. TEODORESCU EXARCU I. — Fiziopatologia metabolismelor, I, Litografia I.M.F., București, 1976, 6—70.
19. WELLER J.M. — Renal Disease: Water and Electrolyte Balance In: „Pathologic Physiology. Mechanisms of Disease“, W.B. Saunders & Comp., Phyladelphia,-Londra-Toronto, 1974, p. 345—370.

FUNCȚIILE RENALE ÎN MENȚINEREA HOMEOSTAZIEI ACIDO-BAZICE

Fiziologia echilibrului acido-bazic

Morfologia și funcțiile diverselor structuri ale organismului se pot menține normale numai în condițiile constantei echilibrului acido-bazic din mediile celulare și extracelulare și, de aceea, în condiții fiziologice, dintre toate constantele bioumorale, pH suferă cele mai mici variații (7,35—7,40). Cu toate acestea limitele compatibile cu supraviețuirea, cuprinse între pH 7,0—7,6 (100—25 nM), definesc o modificare de 4 ori a concentrației H^+ , dovedind că organismul uman poate suporta modificări procentuale ale $[H^+]$ mai mari decât ale altor ioni (Ca^{2+} , K^+ etc.) (9).

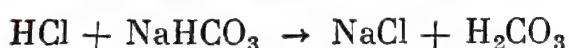
Reacția ușor alcalină a mediului intern conferă o oarecare limită de siguranță față de tendințele permanente de acidifiere a organismului. Astfel alimentația mixtă obișnuită aduce zilnic 50—70 mEq H^+ , prin acidul sulfuric din aminoacizii sulfurați ai proteinelor (10 g proteine realizează un aport de 6—7 mEq H^+), prin acidul fosforic din nucleoproteine, fosfoproteine, fosfoaminolipide, precum și prin acizii minerali și organici nemetabolizabili. Aportul exogen acid este suplimentat cu aproximativ 20 mEq H^+ proveniți din metabolismul incomplet al lipidelor și glucidelor și în condițiile unui efort fizic cu o anumită cotă de acid lactic. O mențiune specială trebuie făcută pentru CO_2 rezultat al

metabolismului celular, care, hidratându-se în acid carbonic, se disociază apoi rapid, eliberând mari cantități de H^+ . În condițiile unei ventilații pulmonare normale, H^+ proveniți din disocierea H_2CO_3 nu influențează însă pH, deoarece disocierea este reversibilă, iar H_2CO_3 se dehidratează eliberând CO_2 care este eliminat prin respirație.

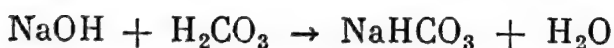
Cu toate că permanent acționează o serie de condiții care tind să deregleze echilibrul acido-bazic, mai ales spre acidoză, pH umoral și celular se menține în limita unor variații minime, atât în stare fiziologică, cât și în diverse stări patologice. Acest fapt este datorat neutralizării excesului de H^+ (1—1,5 mEq/kg/zi) inițial de către anionii din umori și celule și, ulterior, eliminării pe cale pulmonară și/sau renală. Doar o cantitate minimă de H^+ , variabilă între 40—45 nM, corespunzătoare pH 7,40—7,35, rămâne liberă în lichidele organismului, servind pentru diverse reacții metabolice. Deci, mecanismele care mențin constante concentrația umorală și bilanțul H^+ din organism sînt reprezentate, pe de o parte, de sistemele tampon, care captează și neutralizează rapid excesul de H^+ și, pe de altă parte, de activitatea ventilatorie, care reglează concentrația umorală a CO_2 și de activitatea renală, care controlează eliminările de acizi sau alcali.

Sistemele tampon

Sistemele tampon, prezente atât în celule cât și în umori, reprezintă prima linie de apărare contra tendințelor de alterare a pH. Constituite din cupluri formate dintr-un acid slab și sarea acestuia cu o bază puternică (cu excepția tamponului urinar $\text{NH}_3\text{—NH}_4^+$), sistemele tampon eliberează sau acceptă protoni, realizând prin interconversivitatea rapidă a celor doi constituenți un echilibru ionic în mediul lichidian în care se găsesc și prevenind apariția unor variații bruște și puternice ale $[\text{H}^+]$ la adăugarea unui acid sau a unei baze puternice. În mediile biologice există un echilibru dinamic permanent între anionii sistemelor tampon, care captează H^+ scoțându-i din faza apoasă și disocierea simultană a acidului conjugat pentru a mări concentrația de H^+ . Ca urmare, adăugarea într-un mediu lichidian tamponat a unui acid puternic (disociat) va avea efecte minime asupra concentrației H^+ liberi (și asupra pH), deoarece anionii sistemelor tampon se vor combina cu H^+ rezultând o sare neutră și un acid slab, puțin disociat:



Adăugarea într-un mediu lichidian tamponat a unei baze puternice va influența de asemenea foarte puțin pH, deoarece anionii bazei vor accepta H^+ eliberați de acidul slab, rezultând o sare alcalină slabă a acestuia și apă:



Sistemele tampon au deci rolul de a minimaliza, și nu de a aboli, modificările pH în mediul în care se găsesc, consecutiv adăugării unui exces de acizi sau de baze (9).

Sistemele tampon din celulele și umorile organismului sint reprezentate de: fosfați, bicarbonați, proteine plasmatice și celulare, hemoglobină, complexe organofosforice intracelulare,

cristale osoase etc. Tampoanele din lichidele extracelulare reacționează direct cu acizii sau bazele ajunse aici, în cantități excesive, în timp ce acțiunea tampoanelor intracelulare implică o serie de procese, în cadrul cărora H^+ trebuie să pătrundă în celule sau în cristalele osoase, prin schimburi ionice cu Na^+ și K^+ în mușchi, sau cu Ca^{2+} în oase, iar anionii trebuie să părăsească celulele sub formă de HCO_3^- sau OH^- .

Capacitatea de tamponare a unui sistem tampon depinde de concentrația constituenților săi, de pK (pH la care raportul dintre constituenți este egal cu 1 și capacitatea de tamponare este minimă), precum și de ușurința cu care poate capta sau elibera H^+ . De aceea sistemul tampon al bicarbonaților ($\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$), cu toate că nu are o capacitate efectivă de tamponare prea puternică, deoarece are un pK 6,1 față de pH lichidelor extracelulare care este 7,4, deține totuși un rol fiziologic fundamental, anionul său (HCO_3^-) fiind cel mai bun acceptor de H^+ , iar acidul (H_2CO_3) putând fi ușor eliminat prin plămâni, după desfacere în CO_2 și H_2O . O importanță deosebită are și faptul că concentrația constituenților săi este reglată independent, Pco_2 fiind controlată de activitatea sistemului respirator, iar concentrația HCO_3^- de către rinichi. Sistemul bicarbonaților, deși deține un rol fundamental în reglarea echilibrului acido-bazic umoral, acționează împreună cu toate celelalte sisteme tampon (în special cu sistemul fosfaților și al proteinelor), pentru minimalizarea efectelor unor excese de acizi sau de baze.

Dereglările echilibrului acido-bazic vor afecta în primul rând sistemele tampon extracelulare și doar secundar pe cele celulare, capacitatea de tamponare a acestor sisteme fiind diferită în diverse condiții, după cum au demonstrat cercetările experimentale efectuate pe ciini nefrectomizați. Pe acest model un acid puternic adminis-

trat în perfuzie a fost tamponat în proporție de 60% în mediul celular și 40% în cel extracelular (16), iar o bază puternică a fost neutralizată în proporție de 70% în mediul extracelular și numai 30% în mediul celular, mai ales în oase (17) (fig. 50). Aceste cercetări, în afara precizării contribuției relative a sistemelor tampon celulare și extracelulare la tamponarea unui exces de acizi sau baze, au evidențiat și faptul că participarea sistemelor tampon este condiționată — în parte — și de valorile pH, în acidoze

sugerînd că nu ar fi diferențe semnificative în distribuția sistemelor tampon la om — deoarece pot servi ca bază pentru corectarea dezechilibrelor acido-bazice. Astfel în cazul unor acidoze se va determina scăderea concentrației HCO_3^- seric față de valoarea ideală (26 mM/l), iar cifra obținută se va înmulți cu volumul lichidelor extracelulare (aproximativ 20% din greutatea pacientului) și apoi se va dubla, pentru a cunoaște deficitul total de HCO_3^- atît din mediile extracelulare cît și din cele celulare. Corec-

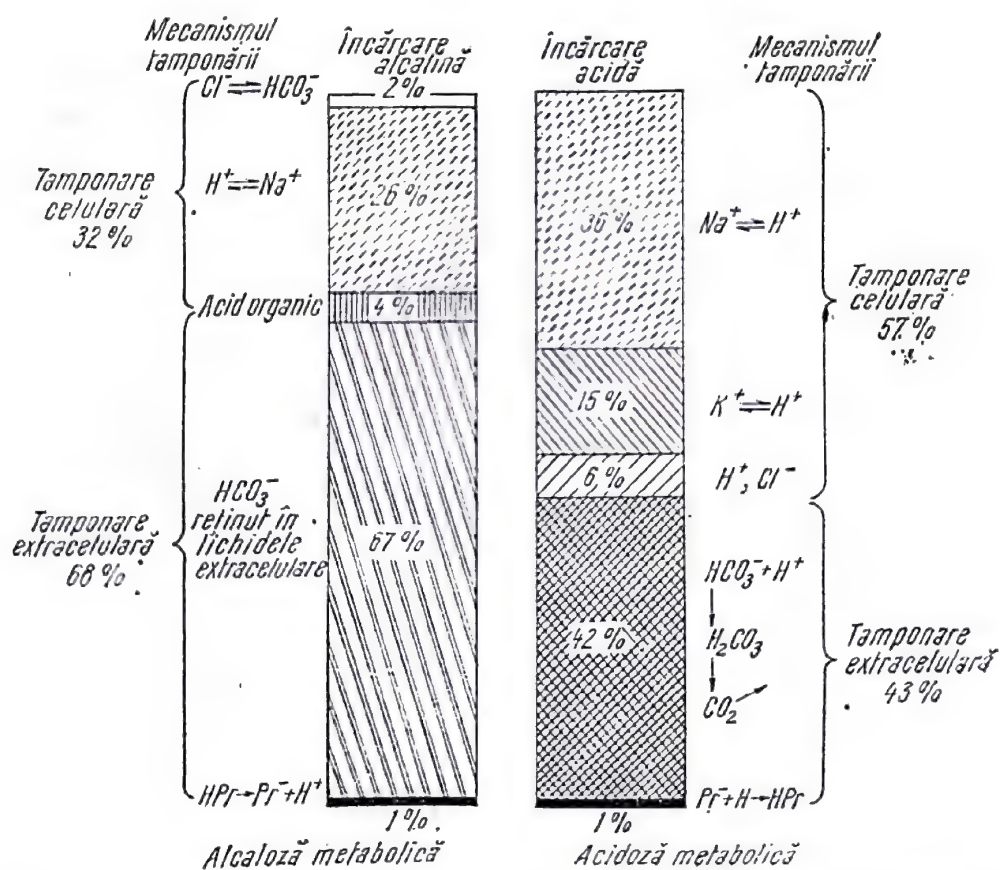


Fig. 50 — Gradul compensării celulare și extracelulare în alcalozele și acidozele metabolice (după Leaf, A și Cotran, R., 1976).

tampoanele celulare (și osoase) avînd o contribuție mai mare, în timp ce în alcaloze ponderea majoră a dețin tampoanele extracelulare (12). Aceste rezultate experimentale au o importanță deosebită în clinică — unele date

tarea acestui deficit se va face lent, administrîndu-se în primele 24 ore, în funcție de gravitatea acidozei și starea pacientului, doar jumătate din cantitatea de HCO_3^- pierdută. În cazul unor alcaloze se va calcula excesul

de HCO_3^- din lichidele extracelulare și valoarea obținută se va multiplica cu 70%. În tratamentul dezechilibrelor acido-bazice se va ține seama și de faptul că tamponarele intracelulare diferă de cele extracelulare și, după cum s-a menționat înainte, sînt mai eficiente în tamponarea acidozelor decît a alcalozelor (9).

Sistemele tampon acționează ca transportori ai H^+ și ai CO_2 de la nivelul celulelor unde se produc, sau din mediile lichidiene în care au pătruns, pînă la plămîni și rinichi unde vor fi eliminați, prevenind instalarea unor alterări ale echilibrului acido-bazic celular sau umoral. Activitatea pulmonară și renală deține deci un rol fundamental în reglarea bilanțului și concentrației H^+ , menținînd în limite normale concentrația umorală a H_2CO_3 și a HCO_3^- , de care, conform ecuației Henderson-Hasselbach, depinde valoarea pH. De aceea tulburările activității acestor organe vor fi urmate de instalarea unor grave alterări ale echilibrului acido-bazic.

Activitatea ventilatorie

Activitatea ventilatorie — cea de a doua linie de apărare a homeostaziei acido-bazice — are o contribuție fundamentală la menținerea concentrațiilor normale ale H^+ în mediile biologice, deoarece deîndată ce apar variații ale pH umoral se produc modificări adaptative ale frecvenței și profunzimii respirațiilor, care, prin creșterea sau diminuarea eliminărilor de CO_2 , încearcă să corecteze tulburarea și să readucă la normal valoarea raportului $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ (20/1).

În condiții fiziologice prin plămîni se elimină zilnic aproximativ 300 l CO_2 (echivalînd cu 15 l HCl), astfel pierzîndu-se din organism 13 000 mEq H^+ și menținîndu-se bilanțul echilibrat al H^+ și pH normal, cu o concen-

trație umorală a H_2CO_3 cuprinsă între 1,3—1,4 mEq/l.

În condițiile unor tulburări ale echilibrului acido-bazic, prin modificarea unuia din constituenții sistemului tampon $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$, va fi modificată adaptativ și activitatea ventilatorie. Astfel în acidozele metabolice descărcarea în plasmă a unor acizi mai puternici decît H_2CO_3 (corpuri cetonice în cetoacidoza diabetică, acidul lactic în hipoxia tisulară), va fi urmată de tamponarea excesului de H^+ de către HCO_3^- , cu creșterea relativă a concentrației umorale a H_2CO_3 și scăderea absolută a HCO_3^- . Hipercapnia va stimula ventilația pulmonară, instalîndu-se un tip special de respirație profundă caracterizată prin creșterea volumului curent — respirație Küssmaul — avînd ca rezultat diminuarea P_{ACO_2} și, consecutiv, a Paco_2 . Modificarea ventilatorie, deși nu realizează diminuări efective ale $[\text{H}^+]$ și deci nu corectează defectul primar, prin diminuarea concentrației umorale a H_2CO_3 tinde să normalizeze valoarea diminuată a raportului $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ și pH. În acidoze metabolice prin pierderi digestive sau renale de alcali modificările ventilatorii sînt aceleași ca în cazul acidozelor prin producerea excesivă de acizi nevolatili. În condiții opuse, administrarea unor cantități exagerate de alcali sau pierderile digestive sau renale de H^+ provoacă alcaloze metabolice, caracterizate prin creșterea valorii raportului $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$, consecutiv instalîndu-se hipoventilație pulmonară, care are ca urmare creșterea Paco_2 și a Paco_2 și tendință spre normalizare a valorii sistemului tampon $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ și a pH. Obșnuit compensarea respiratorie atît în acidozele cît și alcalozele metabolice nu este completă, acest fapt avînd probabil un rol important în mobilizarea activității renale pentru eliminarea în exces de acizi sau alcali și corectarea completă a tulburării.

Dezechilibrele acido-bazice pot fi consecința modificărilor primare ale concentrației H_2CO_3 . Astfel retenția de CO_2 în pneumopatii, deprimarea SNC sau lezări ale centrului respirator provoacă scăderea raportului $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ — acidoza respiratorie —, iar hiper-ventilația (congestie pulmonară, tulburări postencefalitice ale centrului respirator, histerie, administrarea unor droguri, mai ales salicilați etc.) duce la eliminarea unor cantități excesive de CO_2 și instalarea unor alcaloze respiratorii. Compensarea tulburărilor acido-bazice de origine respiratorie se poate face mai ales prin modificări corespunzătoare ale concentrației bicarbonatului, care crește în acidoze și scade în alcaloze și se realizează prin creșterea eliminărilor urinare de HCO_3^- în alcalozele respiratorii și prin creșterea eliminărilor de H^+ în acidozele respiratorii.

Activitatea renală

Activitatea renală — cea de a treia linie de apărare a homeostaziei acido-bazice — are o importanță deosebită atât în condiții normale cât și în patologie, rinichiul putând elimina prin urină și/sau metaboliza acizi organici slabi, dar mai ales având capacitatea de a excreta în urină H^+ legați de anionii nevolatili și a recupera concomitent HCO_3^- și alți anioni care au tamponat H^+ în lichidele extracelulare. Raportul dintre eliminările de H^+ și recuperarea de HCO_3^- variază în funcție de starea echilibrului acido-bazic al organismului, dar și de alți factori (capitalul de K^+ , conținutul urinar în Cl^- etc.) și condiționează pH urinar, care poate varia între 4,5 și 8.

Rinichii elimină zilnic prin urină 60-100 mEq H^+ și concomitent recuperează aproximativ 5 000 mEq HCO_3^- (concentrația plasmatică a ionului fiind 26-28 mEq/l și valoarea filtrării glomerulare zilnice aproximativ 180 l

plasmă). Din cantitatea totală de H^+ urinar 10—30 mEq se elimină sub forma acidității titrabile — denumită astfel deoarece se măsoară prin miliechivalenții de NaOH care trebuie adăugați unui litru de urină pentru a-i aduce pH la 7,4 — iar restul se elimină sub formă de săruri amoniacale. Raportul urinar dintre aciditatea titrabilă (din care aproximativ 85% este rezultatul modificării raportului fosfaților) și sărurile amoniacale depinde de cantitatea de fosfați din filtratul glomerular, de integritatea tubulară și de cantitatea disponibilă de glutamină și α -aminoacizi din care se sintetizează amoniacul.

Excreția urinară netă de H^+ se calculează adunând valoarea acidității titrabile cu aceea a sărurilor amoniacale și scăzând excreția de bicarbonat, deoarece HCO_3^- excretat de urină reprezintă o pierdere de alcali sau un câștig de acizi. Dacă se admite că producția metabolică zilnică de H^+ este de 60—100 mEq și rinichii excretă o cantitate identică, subiectul este considerat ca fiind în echilibru acido-bazic; dacă însă prin urină se elimină zilnic 70 mEq HCO_3^- , la o producție și excreție de H^+ de 70 mEq, atunci excreția netă este 0, pacientul reține H^+ și se instalează o acidoză metabolică, iar dacă secretă o cantitate mai mare de H^+ decît cea produsă se produce o alcaloză metabolică (14).

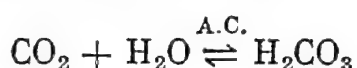
Rinichii elimină H^+ prin urină ca urmare a unor schimburi ionice complexe, care au loc mai ales în tubii proximali și constau în eliminarea activă a H^+ , și în mai mică măsură a K^+ , prin 3 mecanisme principale și anume: reabsorbția HCO_3^- , excreția acidității titrabile și excreția amoniacului.

Secreția de H^+

Secreția de H^+ are ca sediu principal celulele tubilor proximali, răspunzătoare pentru 80—90% din cantitatea



totală de H^+ secretați, restul fiind produși de celulele anselor Henle și ale tubilor distali. Sursa intracelulară de H^+ nu este încă precizată, unii autori susținând că H^+ ar proveni din disocierea ionică a acidului carbonic sau a apei, în timp ce alții sugerează reacții mult mai complexe cu participarea unor substanțe organice și/sau a apei. Cu toate că nu se cunoaște încă intimitatea procesului de secreție tubulară a H^+ , s-au adus dovezi care subliniază importanța rolului anhidrazei carbonice (A.C.), enzimă prezentă în mari cantități la nivelul „marginii în perie” a celulelor tubilor proximali. Considerată ca un factor important al unui sistem capabil de a furniza permanent H^+ pentru schimburile ionice tubulare, această metaloenzimă conținând zinc accelerează generarea de H_2CO_3 din CO_2 și apă:



disocierea ionică ulterioară a H_2CO_3 făcându-se aproape instantaneu neenzimatic.

Cercetări recente au evidențiat în celulele tubulare existența a 2 izoenzime și anume: anhidraza carbonică B, cu activitate slabă și rol nesemnificativ în procesele de acidifiere urinară, probabil și din cauza concentrației sale reduse și anhidraza carbonică C, enzimă puternică, predominantă în rinichi și cu rol fundamental în aceste procese.

Generați în celulele tubilor proximali, H^+ vor fi secretați activ, împotriva unui gradient electric, prin membrana luminală în urina tubulară, în schimbul lor reabsorbându-se pasiv Na^+ , prin difuziune simplă de-a lungul unor gradientele electrice și de concentrație. Deși nu există un cuplaj direct al secreției de H^+ cu reabsorbția Na^+ , în general pentru fiecare H^+ secretat se reabsorb un Na^+ și un HCO_3^- . Ionul Na reabsorbit este apoi expulzat, sub acțiunea unei pompe de schimb Na^+-K^+ , prezentă numai pe membrana celu-

lară dinspre lichidele peritubulare, menținându-se astfel concentrația intracelulară a Na^+ la nivelurile scăzute normale.

Secreția de H^+ continuă și în tubii colectori pînă se ajunge la o concentrație urinară de H^+ de 800 de ori superioară celei din lichidele extracelulare și pH urinar scade la 4,5 — limita capacității tubulare de a secreta H^+ . Deși aproximativ 85% din H^+ sînt secretați de către celulele tubilor proximali, gradientul maximal de pH urină-plasmă la acest nivel este doar de 3-4 ori mai mare (pH urinar fiind doar cu 0,5 U. inferior celui plasmatic), în timp ce în tubii distali și colectori, deși secreția de H^+ este mai redusă, se realizează un gradient maxim de pH urină-plasmă de 100 de ori mai mare (pH urinar este obișnuit 6,5-6). În condiții normale rata secreției de H^+ este de aproximativ 3,5 mM/minut, iar rata maximă, corespunzînd unui pH urinar de 4,5, este de $10^{4,5}$ moli/min.

Rata secreției de H^+ pare a fi determinată de factorii care controlează pH intracelular (tensiunea CO_2 , concentrația K^+ — cei 2 cationi fiind în competiție, secreția unuia determină diminuarea secreției celuilalt —, activitatea anhidrazei carbonice etc.) și, cu toate că este independentă de pH lichidelor extracelulare, este influențată de alți factori sistemici printre care: volumul lichidelor extracelulare, nivelul calciului și al fosfatului plasmatic, concentrația aldosteronului și a parathormonului.

Secreția de H^+ este necesară pentru efectuarea schimburilor ionice tubulare, care se realizează prin recuperarea bicarbonatului, modificarea raportului fosfaților și amoniogeneză. De aceea orice factor care determină sau blochează secreția tubulară de H^+ va determina acidoză metabolică, atît prin retenția de H^+ cît și prin pierderea de anioni, iar orice factor care activează secreția de H^+ va determina alcaloză metabolică.

Reabsorbția bicarbonatului

Reabsorbția bicarbonatului din urina tubulară se realizează printr-un schimb ionic între H^+ secretat și Na^+ filtrat. Cantitatea imensă de HCO_3^- care filtrează glomerular (aproape 5000 mEq/zi) este reabsorbită în tubi în proporție de 99,9%, în special în tubii proximali, unde se reabsoarbe 80–90 % din cantitatea filtrată. În urina definitivă HCO_3^- este prezent numai dacă nivelul său plasmatic depășește 26–28 mEq/l, valoare considerată ca „prag renal”, și care, împreună cu concentrația plasmatică a H_2CO_3 (1,3–1,4 mEq/l), determină pH plasmei și al lichidelor interstițiale și indirect și pH celular.

Mecanismul prin care se realizează reabsorbția HCO_3^- filtrat se admite a fi indirect. Produs ca urmare a metabolismului celulelor tubulare, sau adus aici cu sângele de la nivelul altor celule, CO_2 reacționează cu H_2O în prezența anhidrazei carbonice, formând H_2CO_3 , care se disociază imediat în HCO_3^- și H^+ . Concomitent se disociază și apa furnizând OH^- , care reacționând direct cu CO_2 formează de asemenea HCO_3^- . Ioni de H produși prin ambele procese sînt secretați în lumenul tubular unde, prin interacțiune cu HCO_3^- din urina tubulară, formează H_2CO_3 , care se disociază instantaneu în H_2O și CO_2 , care fiind foarte difuzibil pătrunde în celulele tubulare și în parte va fi eliminat prin plămîni. Concomitent Na^+ , reabsorbit din urină prin schimb cu H^+ secretat, va fi transportat prin epiteliul tubular în sânge însoțit de HCO_3^- . Deci, în cadrul procesului de reabsorbție a HCO_3^- din urina tubulară se distruge un ion bicarbonat filtrat și se reabsoarbe un alt ion bicarbonat generat în tubi (9) (fig. 51).

Din celulele tubulare (proximale), prin mecanisme încă insuficient cunoscute, HCO_3^- este transportat, probabil prin difuziune de-a lungul unui gradient electric, în lichidele peritubulare, refăcînd rezerva alcalină a umorilor. Unii cercetători au sugerat că transferul HCO_3^- din celulele tubulare ar fi posibil datorită permeabilității mai mari a părții peritubulare a membranei celulare pentru acest ion, în timp ce alții susțin că efluxul HCO_3^- s-ar face ca urmare a cuplării cu intrarea Cl^- în celule, existînd unele dovezi că transferul Cl^- prin celula tubulară nu ar fi în totalitate pasiv, deoarece cantitățile intracelulare de Cl^- ar fi superioare celor corespunzătoare unei intrări în acord cu echilibrul Donnan, deci, cu diferența de potențial transmembranar și că în realitate intrarea Cl^- ar putea fi cuplată cu secreția de H^+ .

Elementul cheie al procesului de reabsorbție a HCO_3^- constă, deci, în schimbul H^+ secretați de celula tubilor proximali cu Na^+ filtrat glomerular,

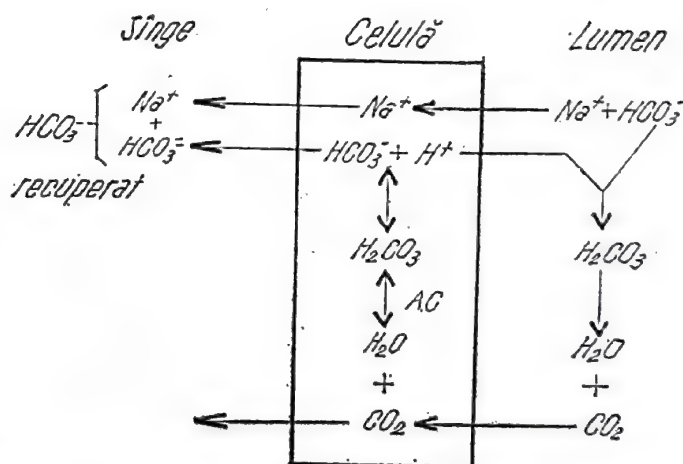


Fig. 51 — Reabsorbția bicarbonatului (după Leaf A. și Cotran, R., 1976).

de-a lungul membranelor luminale ale acestor celule. Pînă în prezent nu s-a precizat dacă efluxul activ al H^+ și influxul pasiv al Na^+ sînt legate de prezența unor transportori comuni, fapt care ar putea fi impus de necesi-

tatea menținerii electronegativității celulare, deoarece membranele celulelor tubulare sînt relativ impermeabile pentru HCO_3^- .

Mecanismele secreției tubulare de H^+ sînt diferite la nivelul tubilor proximali și distali, generarea de H_2CO_3 fiind catalizată enzimatic numai în tubii proximali, singurii în care a fost evidențiată prezența anhidrazei carbonice și la nivelul cărora se reabsoarbe peste 80% din cantitatea totală de HCO_3^- . Dealtfel în segmentele distale ale nefronului ajunge doar o cantitate redusă de bicarbonat (1—2 mEq/l) și de aceea procesul de acidifiere urinară, care continuă la acest nivel, se realizează nu prin reabsorbția de HCO_3^- ci mai ales prin secreția de K^+ . Obişnuit tubii colectori au doar o capacitate redusă de acidifiere a urinei, activitatea lor intensificîndu-se doar atunci cînd este scăzut conținutul lichidului tubular în tampoane plasmatice.

Reabsorbția tubulară de HCO_3^- este reglată de o serie de factori, printre care variațiile volumului lichidelor extracelulare, nivelul cloremiei, capitalul de K^+ al organismului, aldosteronul etc. Astfel, creșterea volumului lichidelor extracelulare diminuează reabsorbția tubulară de Na^+ și, secundar acesteia, pe aceea a HCO_3^- , iar scăderile volumului lichidelor extracelulare exercită efecte inverse asupra reabsorbției Na^+ și a HCO_3^- . Modificările volumului extracelular influențează și capacitatea maximă (Tm) de reabsorbție tubulară a HCO_3^- , care s-a dovedit a fi mai mare la subiecții normali comparativ cu cei al căror volum lichidian extracelular este expandat (6). S-a sugerat de asemenea că deficiența de Cl^- stimulează reabsorbția tubulară de HCO_3^- probabil ca urmare a faptului că în asemenea condiții deficiența de Cl^- se datorează depleției de sare, consecutiv căreia se produce diminuarea volumului lichidelor extracelulare (15). Se cunoaște de mult că reabsorbția HCO_3^- este invers proporțională cu capita-

lul de K^+ al organismului, diminuînd în încărcările cu potasiu și crescînd în deplețiile potasice, efect independent de modificările volumului lichidelor extracelulare după cum a reieșit din cercetări experimentale recente. Pe trei loturi de cîini — normali, hiperkaliemici și cu depleție potasică — s-a realizat expandarea volumului lichidelor extracelulare prin perfuzia unei soluții saline izotonice și s-a constatat că reabsorbția HCO_3^- a diminuat la toate loturile, cel mai puțin la animalele cu depleție potasică și cel mai mult la cele cu încărcare potasică, diminuarea reabsorbției HCO_3^- fiind corelată cu nivelul excreției de cloruri. Diminuarea masivă a excreției de sare, care însoțește diminuările marcate ale volumului extracelular, egalizează reabsorbția de HCO_3^- la toate cele trei loturi de animale. Concluzia este că expandarea volumului lichidelor extracelulare deprimă în același grad reabsorbția de HCO_3^- la toate loturile studiate, dar că reabsorbția HCO_3^- este influențată și de capitalul de K^+ , independent de variațiile volumului lichidelor extracelulare, acest din urmă factor fiind însă de importanță majoră, după cum a reieșit din constatarea că diminuarea volumului lichidelor extracelulare poate mări reabsorbția de HCO_3^- și la animalele la care s-a realizat o încărcare potasică (7).

Recent s-a demonstrat că un rol fundamental în acidifierea distală a urinei deține aldosteronul (10). Acționînd la nivelul nefronului distal, probabil exclusiv asupra tubului colector (4), excesul de aldosteron mărește secreția acidă, dacă există o depleție potasică, provocînd alcaloză metabolică, iar deficitele aldosteronice diminuează excreția acidă și produc acidoză metabolică. Efectele aldosteronului sînt multiple și se datorează modificării secreției de H^+ de către tubii colectori. Astfel, în lipsa aldosteronului se pierde sare prin urină, ceea ce are ca rezultat diminuarea volumului lichidelor extracelulare.

lulare, scăderea cantității de Na^+ la nivelul nefronului distal și, deci, diminuarea reabsorbției de HCO_3^- , consecutiv diminuării schimbului $\text{H}^+ - \text{Na}^+$. Deficitul de aldosteron stimulează, de asemenea, retenția de K^+ , care va diminua reabsorbția HCO_3^- , în același timp inhibând și amoniogeneza și favorizând astfel și instalarea acidozei. Dar cu toate că deține roluri importante aldosteronul nu este indispensabil pentru acidifierea urinei în tubii distali și colectori, deoarece secreția de H^+ continuă și pH urinei poate fi foarte scăzut în absența totală a aldosteronului (2).

Parathormonul influențează de asemenea în oarecare măsură echilibrul acido-bazic. Astfel hipersecreția acestui hormon reduce reabsorbția HCO_3^- , Na^+ și HPO_4^{2-} la nivelul tubilor proximali, determinând o ușoară acidoză metabolică, iar lipsa hormonului (hipoparatiroidismul idiopatic, ablația chirurgicală a paratiroidelor) provoacă o ușoară alcaloză metabolică (9).

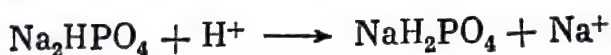
Reabsorbția tubulată de HCO_3^- este diminuată, consecutiv crescând excreția sa urinară, de către drogurile care inhibă anhidraza carbonică (acetazolamida), ca rezultat al inhibării generării de H_2CO_3 și respectiv a secreției de H^+ de către celulele tubilor proximali; invers, atunci când crește presiunea parțială a CO_2 în sângele arterial — acidoză respiratorie —, prin activarea generării de H_2CO_3 în celulele tubulare crește și concentrația intracelulară a H^+ , care, fiind secretați în cantități crescute în lumenul tubular, vor mări și reabsorbția de HCO_3^- .

Excreția acidității titrabile

Excreția acidității titrabile este o altă formă de eliminare a H^+ din organism împreună cu anionii acizilor slabi, concomitent cu recuperarea de HCO_3^- . La pH urinar obișnuit importanța majoră

a acidității titrabile revine sistemului tampon al fosfaților, iar la pH urinare mai scăzute crește importanța altor acizi slabi (creatinină, urat etc.). Importanța funcțională biologică a unui sistem tampon depinde de pK său (pH la care 50% din componenții se află sub formă ionizată și 50% sub formă neionizată), cu cât pK va fi mai apropiat de pH mediului în care se găsește, cu atât capacitatea sa de tamponare va fi mai mare, atingând valoarea maximă atunci când $\text{pK} = \text{pH}$ și când sistemul tampon poate accepta atât H^+ cât și OH^- .

Sistemul tampon al fosfaților ($\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$), care în sânge la pH 7,4 are o valoare de 4/1, în urină, pe măsură ce scade pH va accepta o cantitate mai mare de H^+ , fosfatul disodic transformându-se în fosfat monosodic, cu eliberarea consecutivă a unui Na^+ , care se va reabsorbi, prin schimb cu H^+ secretați de celulele tubulare:



Concomitent cu Na^+ se reabsoarbe și un HCO_3^- generat în celulele tubulare renale; deci, sub forma acidității titrabile se pierde din organism un H^+ și se câștigă un HCO_3^- , rezultând o pierdere netă de acid și o îmbogățire a tamponelor (fig. 52). Aceste schimburi ionice, care se desfășoară cu intensitate maximă la pH urinare apropiate de pK tamponului fosfaților (6,8), au ca urmare modificarea raportului fosfaților consecutiv transformării HPO_4^{2-} în H_2PO_4^- , în acidozele foarte grave ajungându-se la valori de 1/9 și chiar de 1/50. Cu cât scade pH urinar, îndepărtându-se de pK tamponului, cu atât capacitatea de tamponare a acestuia va fi mai redusă, devenind nulă la pH urinar minim (4,5), când întreaga cantitate de HPO_4^{2-} a fost transformată în H_2PO_4^- . La pH ușor acid al urinei tamponul fosfaților este cel mai important, dar în cazul unor urini cu pH foarte scăzut alți acizi



slabi pot fixa H^+ , transformându-se în forma de acid liber nedisociat, ca de exemplu creatinina ($pK = 5,0$), uratul ($pK = 5,8$).

Eliminarea de H^+ sub forma acidității titrabile este controlată de con-

porție de 2/3 din glutamină și restul din alți α -aminoacizi (alanină, serină, acid glutamic), iar când concentrația plasmatică este crescută și din alți aminoacizi (leucină, asparagină, histidină, metionină, cisteină etc.).

Glutamina, sintetizată din NH_3 și acid glutamic în ficat și musculatura striată, este extrasă de celulele tubulare din singele care perfuzează rinichii dar și din urina tubulară, servind atât ca material principal al amoniogenezei, cât și ca substrat important pentru metabolismul oxidativ și gluconeogeneză. Ca urmare în acidozele cronice, deși sinteza glutaminei este intensificată și se desfășoară și în

alte țesuturi, concentrația sa plasmatică se menține în limite normale, sau chiar scade ușor, consecutiv activării intense a metabolizării sale de către rinichi.

Rata amoniogenezei este reglată intracelular, glutamina eliberând NH_3 pe două căi, ambele ajungând la α -cetoglutarat. În condiții obișnuite glutamina este metabolizată în matricea mitocondrială a celulelor tubulare renale în glutamat și NH_3 , sub influența glutaminazei I, enzimă prezentă în mari cantități în celulele tubulare și ale ducturilor colectoare. La rîndul său, glutamatul este metabolizat în α -cetoglutarat, sub acțiunea glutamatdehidrogenazei (calea principală), fiind apoi oxidat pînă la CO_2 și H_2O , convertit în glucoză, sau retransformat în glutamină, sub influența glutaminsintetazei. Cînd disponibilul de glutamină este redus metabolizarea ei se face sub acțiunea glutamintransaminazei- ω -amidazei, prin transaminarea glutaminei rezultînd un cetoacid și 3 α -cetoglutarat, care este apoi dezaminat în α -cetoglutarat și NH_3 , sub acțiunea glutaminazei II.

Cercetări mai recente au demonstrat existența a două izoenzime ale

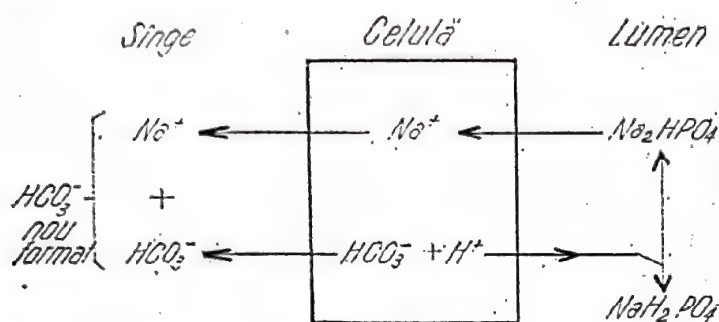


Fig. 52 — Excreția acidității titrabile (după Leaf, A. și Cotran, R., 1976).

centrația plasmatică, deci, de cantitatea de tamponare filtrată. Cea mai mare parte a acidității titrabile (peste 85%) este excretată prin sistemul fosfaților, la o dietă normală cantitatea de fosfat excretată prin urină și aciditatea titrabilă urinară fiind constante. Excreția urinară de fosfat monosodic este limitată de conținutul în fosfați al dietei, deoarece numai în condiții speciale se mobilizează rezervele celulare și osoase de fosfați și aceasta doar cu prețul unor alterări morfofuncționale ale acestor structuri. Un alt factor care controlează excreția acidității titrabile este pH urinar, aciditatea titrabilă fiind cu atât mai crescută cu cât pH urinar este mai scăzut (acidozele metabolice), creșterea fiind limitată de cantitatea de tampon excretată și de pK tamponului.

Excreția de amoniu

Excreția de amoniu deține un rol fundamental în conservarea bazelor organismului, procesul de amoniogeneză nefiind limitat de disponibilitatea substraturilor. Sinteza renală de amoniac (NH_3) se realizează în pro-

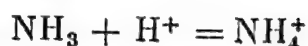
glutaminazei I, cea mai importantă pentru amoniogeneză fiind însă glutaminaza fosfatdependentă (PDG), localizată exclusiv în matricea internă mitocondrială și inhibată de produșii rezultați (glutamat și NH_3) și de acidoză și activată de alcaloză. Cealaltă izoenzimă — glutaminaza I fosfatindependentă (PIG) — este prezentă atât în mitocondrii cât și în „marginea în perie” a celulelor tubulare și nu este influențată de variațiile echilibrului acido-bazic. Glutaminaza II s-a dovedit de asemenea a fi o enzimă complexă, constituită din glutamintransaminază și ω -amidază, localizate mitocondrial dar mai ales citoplasmatic și având ca substrat un cetoacid și glutamină pentru a forma, printr-o reacție de transaminare, un nou cetoacid și α -cetoglutarat, care este transformat apoi sub acțiunea ω -amidazei în α -cetoglutarat și NH_3 . Pe calea catalizată de glutaminaza I din fiecare moleculă de glutamină rezultă două molecule de NH_3 , în timp ce calea catalizată de glutaminaza II furnizează, în aceleași condiții, o singură moleculă de NH_3 .

Factorul limitant al amoniogenezei renale nu pare a fi cantitatea de glutamină disponibilă, ci activitatea enzimatică. Inițial s-au adus date care sugerau că enzima limitantă ar fi glutaminaza, dar faptul că actinomicina D — inhibitor al sintezelor proteice — nu influențează amoniogeneza a dovedit că în reglarea acestui proces sînt implicați alți factori. O importanță deosebită se pare că ar deține fosfoenolpiruvatcarboxilaza, enzimă a cărei activitate este semnificativ crescută în acidoze. Activarea acestei enzime, care convertește oxalacetatul în fosfoenolpiruvat, trecînd prin treapta ireversibilă a piruvatului, are efecte inverse glicolizei, diminuînd nivelul compușilor intermediari ai ciclului Krebs, inclusiv al α -cetoglutaratului, ceea ce are ca rezultat dezinhibarea glutaratdehidrogenazei și intensificarea con-

versiunii glutamatului în α -cetoglutarat și NH_3 . Potrivit acestei ipoteze întreaga producție de NH_3 din glutamină poate fi explicată doar prin activarea fosfoenolpiruvatcarboxilazei.

Amoniogeneza renală este parțial rezultatul dezaminării unor α -aminoacizi și în special a alaninei și serinei. Alanina este sintetizată în proporție de 80% de către musculatura scheletică și restul de către rinichi prin transaminarea piruvatului, ai cărui precursori renali nu sînt încă cunoscuți (lactat, glutamină?). Sintetizată local sau reabsorbită din filtratul glomerular, alanina generează NH_3 sub acțiunea alaninaminoacidoxidazei. La concentrații plasmatiche normale alanina este răspunzătoare pentru sinteza a 3—8% din totalul NH_3 produs de rinichi, dar în stările acidotice contribuția alaninei la amoniogeneza renală crește, consecutiv activării alaninaminotransferazei și a glutamicdehidrogenazei. Serina, sintetizată mai ales de către rinichi, în timp ce mușchiul doar o captează sau o sintetizează în cantități minime din glicină și din alte substraturi încă neprecizate, este o altă sursă secundară de NH_3 , dar mai ales de produși a căror conversiune renală furnizează precursori aminoacizici pentru gluconeogeneza hepatică și pentru sinteza fosfatidilserinei plasmatiche — substanță implicată în mecanismele de transport membranar în diverse țesuturi.

Amoniăcul este o bază slabă ($\text{pK} = 9,4$), care fiind solubil în lipidele membranare poate difuza din celulele tubulare, unde se produce — în special din celulele tubilor proximali răspunzătoare pentru aproximativ 1/2 din NH_3 secretat de rinichi — atât în urina tubulară cât și în capilarele peritubulare. Ajuns la lumenul tubular NH_3 fixează un H^+ și se transformă în ionul amoniu (NH_4^+):



care, nefiind difuzibil, se va elimina în urină sub formă de NH_4Cl economi

sind astfel un Na^+ și neinfluențând semnificativ pH urinar, deoarece clorura de amoniu este un acid slab.

Procesul de amoniogeneză apare deci a fi de asemenea cuplat în final cu schimburile ionice, H^+ secretați de către celulele tubulare fiind schimbați cu Na^+ și apoi fiind fixați de NH_3 sub forma unui cation neresorbabil (NH_4^+), astfel devenind posibilă o eliminare crescută de H^+ din organism în limitele pH urinar (fig.53).

Transformarea NH_3 în NH_4^+ va scădea concentrația amoniacului din urina tubulară, ceea ce va avea ca urmare un transfer crescut de NH_3 din celulele tubulare în lumen și consecutiv creșterea sintezei de NH_3 . Rata secreției de NH_3 în lichidul tubular este controlată deci de cantitatea de H^+ în exces care trebuie eliminată din organism.

În cadrul mecanismelor de acidifiere a urinii sistemul tampon $\text{NH}_3 \rightleftharpoons \text{NH}_4^+$

are o importanță fiziologică deosebită, prin sinteza acestei baze slabe devine posibilă eliminarea urinară a unor anioni puternici, care ar necesita pierderea concomitentă a unor cationi prețioși (Na^+ , K^+). În condiții fiziologice sub formă de săruri amoniacale se elimină prin urină 30–50 mEq H^+ , comparativ cu 10–30 mEq H^+ , eliminați sub forma acidității titrabile. Conținutul urinar în săruri amoniacale este neglijabil atât timp cât pH urinar este mai mare de 6 și apoi crește liniar odată cu scăderea pH. În acidozele acute producția zilnică de amoniac poate ajunge la 30 mM și în următoarele 2–3 zile până la 200–300 mM, demonstrând adaptarea rapidă a mecanismului amoniogenezei în condițiile unui exces de acizi; în acidozele metabolice cronice s-a demonstrat de asemenea stimularea utilizării glutaminei de către rinichi pentru producerea de NH_3 , precum și creșterea excreției de NH_4^+ .

Fiziopatologia echilibrului acido-bazic

Concentrația H^+ în lichidele biologice depinde de raportul dintre compușii care prin disociere ionică eliberează H^+

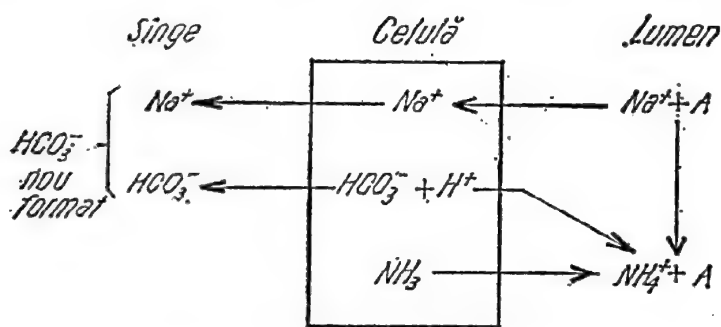


Fig. 53 — Excreția de amoniu (după Leaf, A. și Cotran, R., 1976).

(acizii) și compușii care acceptă H^+ (bazele). Creșterea concentrației umorale a H^+ , consecutivă unui exces primar de acizi de proveniență endogenă sau exogenă sau a diminuării primare

a bazelor, caracterizează acidozele, iar diminuarea concentrației H^+ prin exces primar de baze sau prin scăderea primară a acizilor este definitorie pentru alcaloze. Diagnosticul corect al unei tulburări a echilibrului acido-bazic necesită determinarea a cel puțin trei parametri sanguini și anume: concentrația H^+ exprimată în nEq/l (sau ca pH), parametru sintetic ce exprimă reacția acido-bazică a singelui, Paco_2 , exprimată în mm Hg, care reflectă componenta respiratorie a echilibrului acido-bazic și concentrația HCO_3^- (a CO_2 total, a bazelor tampon sau a bazelor exces), care informează asupra componentei metabolice (nonrespiratorii). Pe baza acestor parametri acidozele sînt definite

prin creșterea concentrației H^+ în sînge și lichidele extracelulare peste 45 mEq/l (respectiv scăderi ale pH sub 7,35), însoțite în funcție de mecanismul lor de producere, de hipercapnie (creșterea $Paco_2$ peste 42 mm Hg) în acidozele respiratorii (acidemie prin hipercapnie), sau de scăderea concentrației HCO_3^- sub 23 mEq/l sau a bazelor tampon sub 40 mEq/l în acidozele metabolice (acidemia prin hipobazemie). Alcalozele sînt caracterizate prin diminuarea concentrației H^+ din sînge și lichidele extracelulare sub 35 nEq/l (respectiv, creșteri ale pH peste 7,45), însoțite de hipocapnie (scăderea $Paco_2$ sub 38 mm Hg) în alcalozele respiratorii (alcalemii prin hipocapnie), sau de creșterea concentrației HCO_3^- peste 27 mEq/l sau a bazelor tampon peste 50 mEq/l în alcalozele metabolice (alcalemie prin hiperbazemie).

Terminologia menționată, larg utilizată în practica clinică, este corectă în tulburările simple decompensate ale echilibrului acido-bazic, dar poate crea confuzii în cazul tulburărilor complexe și/sau ca urmare a intervenției mecanismelor compensatorii, cînd pH urinar poate fi în limite normale deși ceilalți parametri evidențiază prezența unor perturbări ale echilibrului acido-bazic.

Acidozele metabolice

Acidozele metabolice, cele mai frecvente și mai grave tulburări ale echilibrului acido-bazic, pot fi rezultatul fie al acumulării unor acizi nevolatili mai puternici decît H_2CO_3 , fie al pierderilor de bicarbonat. Diferențierea dintre aceste două tipuri etiopatogenice de acidoză metabolică se poate face prin calcularea deficitului anionic (*anionic gap*), care se obține scăzînd din concentrația plasmatică a Na^+ suma concentrațiilor Cl^- și HCO_3^- . Valorile normale ale deficitului anionic sînt cuprinse între 10–16 mEq/l și

reprezintă surplusul de anioni care nu sînt măsurați obișnuit (fosfat, sulfat, acizi organici etc.); valorile mai mari de 16 mEq/l sînt caracteristice pentru acidozele metabolice prin acumularea de acizi puternici nevolatili, în timp ce acidozele metabolice prin pierderi de alcali nu influențează valoarea deficitului anionic (5).

Produse prin acumulări de acizi puternici sau prin pierderi de bicarbonat acidozele metabolice pot fi consecința unor afecțiuni extrarenale sau renale, în primul caz instalîndu-se ca urmare a generării unor acizi nevolatili în cantități superioare celor care pot fi metabolizate și/sau eliminate din organism, iar în cel de al doilea caz ca rezultat al diminuării masei renale sau al unor tulburări ale mecanismelor tubulare de transport al H^+ .

Acidozele metabolice prin cauze extrarenale se produc în diabetul zaharat decompensat, ca urmare a generării de corpi cetonici [(acizii acetic și β -hidroxibutiric) în cantități superioare celor care pot fi metabolizate tisular, sau în diverse afecțiuni însoțite de hipoxie tisulară, în care metabolismul tisular, în anaerobioză relativă, generează acid lactic în cantități care depășesc capacitatea de oxidare și/sau de convertire în glucoză. Acidoze metabolice se mai instalează și în intoxicațiile cu substanțe chimice care se metabolizează în organism în acizi organici, ca de exemplu metanolul care generează acid formic, etilen-glicolul care produce acid oxalic, salicilații care duc la acumulări de acizi lactic, salicilic și alți acizi organici. Menționăm în sfîrșit administrarea terapeutică excesivă de NH_4Cl . Cît privește acidozele metabolice prin pierderi de HCO_3^- acestea au drept cauze pierderile de lichide digestive alcaline prin diaree, fistule intestinale, aspirații etc.

Acidozele metabolice de cauză renală sînt consecința fie a insuficienței

renale cronice fie a alterării morfofuncționale a tubilor.

Insuficiențele renale cronice avansate, în care RFG a scăzut sub 25% din normal, se însoțesc constant de acidoză metabolică cu creșterea valorii deficitului anionic chiar în condițiile producerii normale de acizi puternici prin metabolizarea proteinelor (sulfat, fosfat etc.), deoarece rinichiul lezat este incapabil să elimine anionii acestor acizi.

În toate cazurile de insuficiență renală cronică, indiferent de etiologie, s-a evidențiat o corelație între scăderea RFG (apreciată prin *clearance*-ul la creatinină) și pH sanguin. Se remarcă totuși o tendință mai evidentă spre acidoză la bolnavii cu pielonefrită cronică, legată probabil de alterările tubulare care sînt mai frecvente în această nefropatie (11). În insuficiența renală cronică rinichiul poate excreta o urină acidă (pH urinar sub 6, uneori chiar 5,5), dovadă a menținerii capacității de a stabili un gradient de concentrație a H^+ între lichidele extracelulare și lumenul tubular.

Mecanismul principal de producere a acidozelor renale constă în diminuarea excreției de amoniu, rezultat nu al vreunui defect specific al sintezei de NH_3 ci al diminuării numărului de nefroni funcționali, excreția de NH_4^+ pe nefron fiind chiar superioară valorii normale. Aciditatea titrabilă este normală sau doar ușor diminuată, din cauză că excreția de fosfați este normală ca rezultat al hiperfosfatemiei și al hiperparatiroidismului secundar. Reabsorbția de HCO_3^- este crescută, ceea ce dovedește activarea secreției de H^+ la nivelul nefronilor restanți. Deși clasic se consideră că acidoza metabolică din insuficiențele renale cronice este rezultatul scăderii numărului nefronilor funcționali, în timp ce nefronii restanți funcționează normal și chiar sînt suprasolicitați, mai recent s-a dovedit că nici nefronii restanți nu au o funcție normală ci prezintă diverse

tulburări ale reabsorbției fosfaților, ale sintezei și excreției de anioni și ale recuperării bicarbonatului.

În insuficiențele renale cronice moderate de orice etiologie (nefrite interstițiale, nefrite care pierd sare etc.), există acidoză metabolică cu deficit anionic în limite normale, ca urmare a creșterii cloremie. La acești pacienți consecutiv pierderilor de Na^+ împreună cu anioni ai metabolismului endogen, se ajunge la depleții sodate însoțite de diminuări ale volumului lichidelor extracelulare, care stimulează reabsorbția proximală de $NaCl$, determinînd o acidoză hipercloremică. Asemenea acidoze mai apar și în cazul unor diaree severe, ca rezultat al pierderilor de lichide alcaline intestinale și pancreatice, precum și după ingestia de NH_4Cl și alte săruri acidifiante, sau după administrarea de acetazolamidă prin pierderi crescute urinare de HCO_3^- și, în sfîrșit, în caz de ureterosigmoidostomie după cistectomie totală, consecutiv reabsorbției crescute de Cl^- din intestin, prin schimb cu HCO_3^- .

Acidoze hipercloremice neazotemice, fără deficit anionic și cu pH urinar în general prea ridicat față de gradul acidozei sistemice, se pot produce și ca urmare a unor defecte ale mecanismelor de transport tubular. Localizate la nivelul tubului proximal sau a celui distal, aceste acidoze renale tubulare au mecanisme de producere diferite.

Acidozele renale tubulare distale sau de gradient (tip I) sînt caracterizate prin incapacitatea stabilirii și/sau a menținerii unui gradient adecvat al H^+ din cauza unor alterări funcționale sau organice ale tubului distal, sau a unor defecte ale enzimelor ciclului Krebs care limitează producția energiei necesară schimburilor ionice tubulare (19). Rinichiul normal poate realiza un raport de concentrare a H^+ urină-plasmă de aproximativ 800/1, corespunzător unui pH urinar de 4,7, în timp ce la pacienții cu acidoză renală tubulară distală pH urinar nu

scade sub 6,0, indiferent de gradul acidozei sistemice. Cercetările efectuate la asemenea pacienți au dus la concluzia că incapacitatea acidifierii urinii este consecința alterării secreției de H^+ , a retrodifuziunii acide sau a ambelor mecanisme (14). Ca urmare a acestui defect, aciditatea titrabilă este limitată de secreția diminuată de H^+ , iar excreția de amoniu, deși crescută pentru reacția relativ alcalină a urinii, este insuficientă pentru eliminarea anionilor acizilor puternici (SO_4^{2-} , HPO_4^{2-} etc.), care se vor elimina împreună cu Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , provocând depleții ale acestor cationi. Consecințele acestor pierderi ionice vor fi diminuarea volumului lichidelor extracelulare, depleție potasică, rahitism sau osteomalacie, uneori calculoză renală sau nefrocalcinoză consecutive eliminărilor crescute de calciu și fosfați. Reabsorbția tubulară proximală a HCO_3^- este normală și de aceea corectarea acestui tip de acidoză se face prin administrarea unor cantități reduse de HCO_3^- , necesare pentru a tampona cei aproximativ 70 mEq H^+ rezultați zilnic prin metabolism. Această cantitate minimă de HCO_3^- este de altfel suficientă pentru a preveni instalarea depleției de K^+ și a demineralizării osoase. Defectul în acidozele renale tubulare distale poate fi congenital, familial, sau poate fi consecința unor nefrocalcinoze (determinate de o serie de boli genetice și metabolice: hipertiroidism, hiperparatiroidism, intoleranță ereditară la fructoză etc.), a unor nefropatii de cauză imunologică (sindrom Sjögren, lupus eritematos diseminat, sarcoidoză, crioglobulinemie etc.), a anumitor droguri (excesul de vitamină D, amfotericină B etc.), a rinichiului cu medulară spongioasă și poate a pielonefritelor și a transplantului renal.

Acidozele renale tubulare proximale sînt caracterizate printr-un defect de reabsorbție a HCO_3^- la nivelul tubului proximal, ceea ce face ca la

nivelul tubului distal să ajungă o cantitate de HCO_3^- superioară capacității de reabsorbție a acestui segment și, ca urmare a eliminărilor urinare crescute de HCO_3^- , să se instaleze o acidoză hipercloremică sistemică. Cînd se ajunge la diminuarea accentuată a concentrației plasmatice a HCO_3^- cantitățile de bicarbonat filtrate glomerular nu mai depășesc capacitatea de reabsorbție a tubilor distali și ca urmare urina poate fi acidifiată maximal ($pH = 4,7$), deoarece mecanismele secreției de H^+ nu sînt alterate. Administrarea de HCO_3^- nu corectează concentrația plasmatică scăzută, ci mărește eliminările urinare de bicarbonat. Pierderile urinare concomitente de Na^+ determină contracția volumului lichidelor extracelulare, care stimulează descărcarea de aldosteron, și, în prezența unor mari cantități de Na^+ ajunse în tubul distal, hormonul mineralocorticoid stimulează secreția și eliminările urinare de K^+ . Cu timpul se instalează un tablou asemănător celui din acidozele renale tubulare distale, caracterizat prin depleție de Na^+ și K^+ , demineralizare osoasă prin pierderi urinare de fosfați și acidoză hipercloremică sistemică. Acidozele renale tubulare proximale sînt uneori însoțite de alte defecte tubulare — forma primară și cea indusă de anumite droguri (sulfamide etc.); alteori sînt asociate altor defecte ale activității reabsorbitive (aminoacidurie, glucozurie, fosfaturie), ca de exemplu în deficitul de vitamină D, în tulburările excreției proteinelor (sindromul nefrotic, mielomul multiplu), sau în sindromul Fanconi din cadrul unor boli sistemice cu determinism genetic (cistinoza, boala Wilson, intoleranța la fructoză, tirozinoza, sindromul Lowe) sau instalat consecutiv intoxicațiilor cu metale grele (uraniu, cadmiu, plumb etc.) sau cu anumite droguri (colestiramină, tetraciclină expirată etc.) (9).

În sfîrșit, menționăm defectul de acidifiere urinară datorat diminuării producerii de amoniac, în care capaci-

tatea de acidifiere a urinei este prezentă, deoarece nu este alterat mecanismul de secreție a H^+ , dar la oricare pH urinar excreția de amoniu este inferioară celei normale. În această formă de acidoză metabolică, observată în deficiențele aldosteronice și hiperkaliemie, s-a dovedit că un rol important deține diminuarea debitului de Na^+ la nivelul tubului distal. Astfel în deficiențele de aldosteron, ca urmare a pierderilor urinare crescute de Na^+ , se ajunge la diminuarea volumului lichidelor extracelulare, cu reducerea consecutivă a ratei filtrării glomerulare și creșterea reabsorbției proximale de Na^+ , ceea ce are ca rezultat diminuarea cantității de Na^+ care ajunge în tubii distali. Consecutiv se produce o alterare a schimburilor de H^+ și a excreției de amoniu, rezultând o retenție de H^+ cu acidoză metabolică. Dovada importanței deficitului de Na^+ la nivelul tubilor distali

În fig. 54 reprodusă după Sabatini și colab. (14) sînt prezentate mecanismele de producere a acidozelor renale.

Compensarea acidozelor metabolice

Compensarea acidozelor metabolice se face în primul rînd prin fixarea H^+ în exces de către sistemele tampon din lichidele extracelulare și din celule, ceea ce are ca urmare scăderea concentrației HCO_3^- și a pH plasmatic. De asemenea are loc o eliminare crescută de H^+ prin urina, care are pH foarte acid (excepție făcînd doar acidozele renale tubulare proximale), aciditate titrabilă crescută și un bogat conținut în săruri amoniacale. În plus, prin stimularea chemoreceptorilor periferici, în special a celor sino-carotidieni de către P_{CO_2} (crescut ca rezultat al reacției acizilor nevolatili cu HCO_3^-) precum și de către creșterea $[H^+]$ plasma-

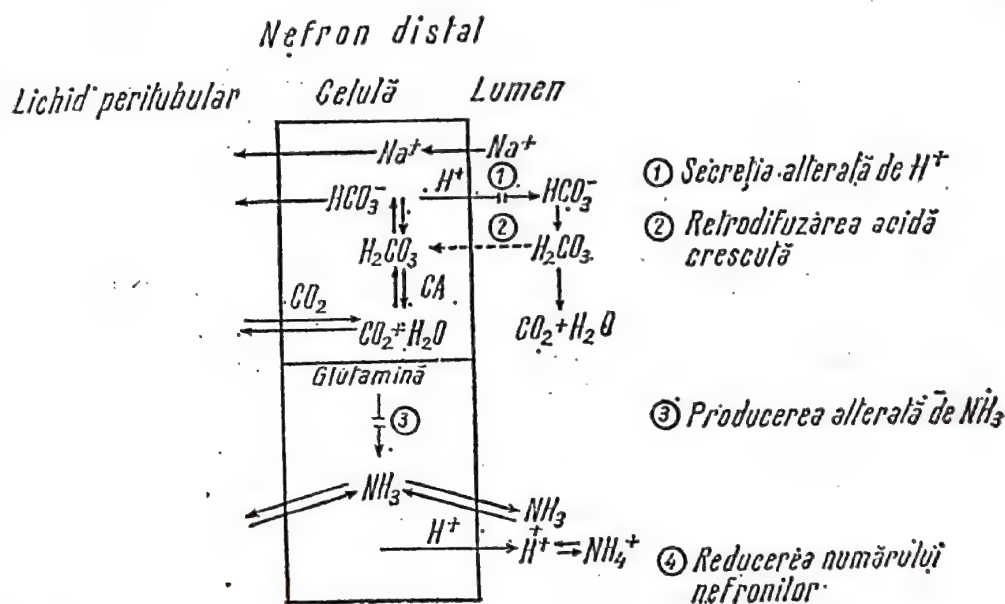


Fig. 54 — Mecanismele instalării acidozei renale (după Sabatini, S., Arruda, J.A. și Kurtzman, N.A., 1978).

în patogenia acestei acidoze metabolice este adusă de faptul că la șoarecii la care s-a produs această tulburare se obține corectarea totală prin administrarea de mari cantități de sare în alimentație (14).

tic, acidozele metabolice determină stimularea promptă a activității ventilatorii și creșterea eliminărilor de CO_2 . Compensarea respiratorie a acidozelor metabolice este maximă în primele 24 de ore, pentru fiecare creș-

tere cu un mEq de HCO_3^- fiind de presupus că scade Paco_2 cu 1,3 mm Hg. În realitate, dacă nu este asociată și o acidoză respiratorie, Paco_2 este mai scăzută, indicând prezența unei alcaloze respiratorii primare asociată acidozei metabolice. Compensarea ventilatorie tinde să diminueze modificările pH sanguin, dar Paco_2 nu poate scădea sub 10 mm Hg și, de aceea, sub acest nivel accentuarea acidozei nu mai poate fi compensată respirator.

În cazurile în care producerea sau aportul de H^+ nu depășesc capacitatea maximă renală de excreție a H^+ (normal 200—250 mEq/24 ore), prin intervenția promptă a acestor mecanisme compensatorii sînt readuse la normal atât valoarea raportului $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ cît și pH. În cazuri mai grave concentrația plasmatică a acceptorilor de H^+ scade progresiv și o parte din excesul de H^+ va fi tamponat în celule, în special în oase și țesutul conjunctiv și o parte va fi eliminat în fecale. Dacă nici prin aceste mecanisme nu se poate elimina sau tampona excesul de H^+ acidoza se agravează progresiv și se ajunge la moarte.

Alcalozele metabolice

Alcalozele metabolice se produc prin acumulare de HCO_3^- sau prin pierderi de acizi nevolatili din lichidele extracelulare și sînt mai rare și mai puțin grave decît acidozele metabolice. După cum s-a menționat anterior, rinichii elimină zilnic prin urină 60—100 mEq H^+ și pentru fiecare mEq H^+ excretat în urină se reabsoarbe un mEq HCO_3^- care se adaugă în lichidele extracelulare. De aceea, pentru a se produce alcaloză metabolică este necesară fie administrarea unor mari cantități de substanțe alcaline, fie creșterea excesivă, cel puțin temporară, a excreției urinare de acizi, care determină la rîndul ei stimularea reabsorbției de HCO_3^- și creșterea concentrației sale plasma-

tice. Dar excesul de HCO_3^- administrat sau generat tubular nu poate determina instalarea unei alcaloze metabolice decît dacă sînt prezente fie anumite modificări sistemice care stimulează retenția de Na^+ (și consecutiv de HCO_3^-), fie leziuni tubulare renale.

Cauzele alcalozelor metabolice pot fi de asemenea extrarenale și renale, uneori cauza declanșatoare acționînd doar tranzitoriu și determinînd o serie de tulburări care contribuie la întreținerea alcalozei.

Alcalozele metabolice prin cauze extrarenale pot fi consecința administrării unor mari cantități de alcali sau a pierderilor de HCl.

Ingestia prafurilor alcaline, utilizată pînă nu de mult pe scară largă în tratamentul ulcerelor peptice, numai rareori provoca alcaloze severe, deși se administrau zilnic 40—60 g NaHCO_3 , carbonat de calciu, lapte etc., deoarece rinichiul elimina prompt excesul de HCO_3^- de îndată ce era sistată administrarea, cu condiția să nu se fi instalat diminuarea volumului lichidelor extracelulare sau depleția potasică. Terapia alcalinizantă intensă determină obișnuit depleție de K^+ , iar excesul de calciu, în condițiile alcalinității lichidelor extracelulare și a urinii, provoca calculoză renală, nefrocalcinoză și leziuni nefronice — sindromul lapte-alcaline. În insuficiențele renale, însă, chiar dozele mult mai mici de NaHCO_3 pot provoca alcaloze metabolice, din cauza diminuării capacității renale de a elimina un surplus de Na^+ (și de HCO_3^-).

Pierderile de suc gastric prin vărsături, fistule sau aspirație reprezintă o cauză mai frecventă de alcaloză metabolică, sucul gastric conținînd aproximativ 150 mEq HCl/l. Un pacient care pierde pe oră 250 ml suc gastric va pierde 40 mEq HCl și pentru fiecare mEq de HCl pierdut se va adăuga un mEq de HCO_3^- în lichidele extracelulare, în cazuri grave (sindromul Zol-

linger-Ellison) putîndu-se ajunge pînă la un cîştig de 1 000 mEq HCO_3^- pe zi. Pierderile de suc gastric influenţează mai puţin concentraţiile plasmatice ale Na^+ şi K^+ , deoarece aceşti cationi se găsesc în cantităţi reduse în suc gastric (Na^+ în medie 20 mEq/l, iar K^+ în medie 10 mEq/l). Creşterea concentraţiei plasmatice a HCO_3^- peste capacitatea maximă de reabsorbţie a tubilor proximali face ca în stadii iniţiale o cantitate crescută de bicarbonat să ajungă în tubii distali şi apoi în urină sub formă de NaHCO_3 , împreună cu o cantitate corespunzătoare de apă şi cu o cantitate crescută de K^+ , care a fost schimbat tubular cu Na^+ . Pierderile urinare de apă şi Na^+ au ca rezultat diminuarea volumului lichidelor extracelulare, care, pe de o parte, va stimula reabsorbţia tubulară de HCO_3^- , menţinînd şi agravînd alcaloza şi diminuînd cantitatea de HCO_3^- care ajunge în tubii distali şi, pe de altă parte, va creşte secreţia de aldosteron, care va activa schimburile $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ în tubii distali, mărind excreţia urinară de K^+ şi diminuînd kaliemia. Diminuarea progresivă a excreţiei urinare de HCO_3^- şi Na^+ este urmată de scăderea pH şi a concentraţiei Na^+ urinar, depleţia de K^+ inhibă ulterior secreţia de aldosteron, iar hipokaliemia va stimula suplimentar concentraţia proximală a bicarbonatului. În cazul pierderilor prelungite de HCl concentraţia plasmatică a HCO_3^- şi pH sînt crescute, iar în urină Na^+ , Cl^- şi HCO_3^- sînt scăzute.

Alcalozele metabolice de cauze renale se instalează în condiţiile în care secreţia de H^+ este stimulată şi la nivelul tubului distal există o cantitate adecvată de Na^+ , care să poată fi schimbată cu H^+ . Dintre aceste condiţii vom menţiona cîteva mai frecvent întîlnite în practică.

Excesul de corticosteroizi, prezent în boala Cushing, adenomul adrenalian,

hipertensiunea malignă, stenoza arterei renale, sindromul adrenogenital şi, mai ales, administrarea prelungită şi intensă de steroizi adrenocorticali, provoacă constant alcaloze metabolice. Administrarea de doze mari de aldosteron măreşte reabsorbţia de Na^+ în tubii distali, stimulînd concomitent excreţia de K^+ , iar Na^+ reţinut în exces măreşte volumul lichidelor extracelulare şi deprimă reabsorbţia Na^+ în segmentul proximal, astfel ajungînd în segmentul distal cantităţi mai mari de Na^+ , care vor fi schimbate cu K^+ şi H^+ . Se instalează o alcaloză metabolică cu depleţie potasică, care se autoîntreţine apoi, deoarece depleţia de K^+ , în prezenţa excesului de aldosteron, stimulează secreţia şi excreţia acidă, iar excesul de aldosteron, în condiţiile depleţiei potasice, activează acidifierea urinii. Cercetările experimentale au dovedit că pentru a se produce alcaloză metabolică de origine renală este necesară asocierea hiperaldosteronismului cu hipokaliemie (8). Astfel, după ce s-a provocat la cîini alcaloză metabolică, prin administrarea de DOCA şi o răşină schimbătoare de K^+ , animalele fiind menţinute pe un regim care conţinea atît NaCl cît şi NaHCO_3 , s-a constatat că suprimarea administrării de DOCA a provocat dispariţia rapidă a alcalozei, deşi hipokaliemia persista. Pentru a se instala din nou alcaloză a fost nevoie de doze foarte mari de DOCA, iar după reinstalarea alcalozei înlocuirea NaHCO_3 cu KHCO_3 a corectat atît hipokaliemia cît şi alcaloza, cu toate că se continua administrarea de doze mari de DOCA. Menţinerea alcalozei produsă de corticosteroizi se datorează creşterii reabsorbţiei de HCO_3^- la nivel proximal sub influenţa depleţiei potasice şi la nivel distal datorită excesului de aldosteron. Probabil că predomină mecanismul distal, deoarece depleţia potasică şi expansiunea volumului lichidelor extra-

celulare exercită efecte inverse asupra reabsorbției proximale a HCO_3^- .

Corectarea alcalozei metabolice, datorată excesului de aldosteron și depleției potasice consecutive, se poate realiza obișnuit prin expandarea volumului lichidelor extracelulare prin soluții saline. Rareori carența de potasiu este atât de intensă încât expandarea volumului nu poate corecta alcaloza metabolică și este necesară administrarea de potasiu.

Sindromul Bartter se însoțește de asemenea de alcaloză metabolică, consecutivă pierderilor urinare de sare, datorită unui defect al reabsorbției Cl^- în ansa Henle. Probabil că este alterată și reabsorbția K^+ , deoarece la acești bolnavi există o severă hipokaliemie care nu este corectată prin adrenalectomie. Alcaloza din sindromul Bartter se instalează deci, ca și cea prin exces de corticosteroizi, datorită hiperaldosteronismului provocat de diminuarea volumului lichidelor extracelulare consecutivă pierderilor urinare de sare și hipokaliemiei și se menține apoi datorită reabsorbției crescute de HCO_3^- , atât la nivel proximal cât și distal.

Hipercapnia cronică provoacă alcaloză metabolică prin stimularea concomitentă a excreției de H^+ și Cl^- și a reabsorbției de HCO_3^- . După reducerea la normal a Paco_2 are loc o retenție de Cl^- și o excreție crescută de HCO_3^- , iar dacă se menține o dietă hiposodată sau se administrează diuretice se ajunge la o alcaloză metabolică posthipercapnică, deoarece reabsorbția proximală a HCO_3^- se menține ridicată. Corectarea acestui tip etiopatogenic de alcaloză metabolică se face prin readucerea la normal a volumului lichidelor extracelulare și a volemiei prin administrarea de soluții saline, excepție făcând doar hipovolemia relativă din insuficiența cardiacă congestivă, care se va corecta prin tratarea insuficienței

cardiace, administrarea de sare fiind contraindicată.

Administrarea de diuretice provoacă obișnuit alcaloză metabolică. Astfel diureticele mercuriale organice, utilizate încă în tratamentul stărilor edematoase, ca urmare a creșterii cantității de Na^+ în segmentul distal al nefronului și a reabsorbției sale crescute, stimulează eliminările urinare de K^+ , H^+ și NH_4^+ și provoacă alcaloză metabolică cu depleție potasică. Alte diuretice (tiazidele, acidul etacrinic, furosemidul) produc alcaloză metabolică consecutiv depleției potasice și hiperaldosteronismului secundar și, odată instalată, alcaloza este menținută de diminuarea volumului lichidelor extracelulare și de depleția de K^+ . Cercetări recente (1) (13) sugerează că acidul etacrinic și furosemidul ar acționa în special la nivelul segmentului ascendent al ansei Henle inhibând reabsorbția Cl^- și a Na^+ , consecutiv eliminându-se prin urină cantități crescute de Cl^- și Na^+ , dar nu și de HCO_3^- , deoarece reabsorbția acestui ion în ansa Henle este redusă. Dar administrarea de furosemid la cîini adrenalectomizați, menținuți pe doze de întreținere de dexametazonă și DOCA, nu a provocat alcaloză metabolică, în timp ce atunci cînd volumul lichidelor extracelulare era scăzut și se administrau mari cantități de DOCA s-a instalat alcaloza. Se pare deci că pentru a se produce alcaloză metabolică prin diuretice de tip furosemid este necesară diminuarea volumului lichidelor extracelulare prin excreție urinară acidă excesivă.

Revenirea la o dietă normală cu un conținut glucidic ridicat după o perioadă de inaniție este însoțită de asemenea de alcaloză metabolică. S-a constatat că în prima săptămână de inaniție reabsorbția de HCO_3^- este scăzută și bilanțul Na^+ este negativ, iar în săptămânile 2—3, cînd bilanțul Na^+ se

pozitivează, crește și reabsorbția de HCO_3^- fără a se instala însă o alcaloză metabolică. După administrarea de glucoză reabsorbția de HCO_3^- crește suplimentar și se instalează alcaloza, care se menține apoi datorită volumului diminuat al lichidelor extracelulare și efectului stimulant al glucozei asupra reabsorbției de HCO_3^- .

Hipoparatiroidismul și hipercalcemia se însoțesc de asemenea de alcaloze metabolice. Hormonul paratiroidian diminuează reabsorbția tubulară de HCO_3^- măbind eliminările urinare, iar absența hormonului provoacă creșterea reabsorbției de HCO_3^- , cu alcaloză metabolică consecutivă. Cît privește hipercalcemia — o cauză mai frecventă de alcaloză metabolică — provoacă această tulburare de asemenea prin activarea reabsorbției tubulare de HCO_3^- , fie secundar diminuării secreției de parathormon, fie prin efect direct. Aceste efecte explică menținerea alcalozei metabolice, dar nu și debutul ei, care pare a fi consecința excreției acide crescute, ce se instalează în insuficiențele paratiroidiene, iar în cazul hipercalcemiei este atribuită capacității crescute de tamponare a scheletului, consecutivă distrugerii osoase sau a unui *turnover* osos intensificat (3) (18).

Alcaloza congenitală cu diaree este o tulburare rară caracterizată prin hipocloremie datorită pierderilor mari de Cl^- prin scaun, în timp ce Cl^- este absent din urină. În diverse alte tipuri etiopatogenice de diaree suma concentrațiilor Na^+ și K^+ din scaun este mai mare decît concentrația Cl^- , în schimb în alcaloza congenitală cu diaree situația este inversată. Afecțiunea este consecința unui defect al pompei ileale $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$, care transportă Cl^- contra unui gradient electric, ceea ce are ca urmare pierderea

de Cl^- și H^+ prin scaun și instalarea unei alcaloze metabolice.

Compensarea alcalozelor metabolice

Compensarea alcalozelor metabolice se realizează prin mobilizarea mecanismelor pulmonare și mai ales a celor renale. Hipoventilația, negată de unii autori, este foarte net demonstrată în cercetări experimentale. În schimb la om, la care alcalozele metabolice sînt obișnuit puțin severe, compensarea prin hipoventilație este întotdeauna insuficientă. Rolul principal în compensare revine mecanismelor renale, rinichii putînd elimina zilnic 200—250 mEq HCO_3^- , recuperînd, prin schimb cu Na^+ și K^+ , mari cantități de H^+ . Aceste mecanisme extrem de eficiente previn sau corectează cu ușurință alcaloza metabolică, cu condiția să nu fie alterată excreția urinară a Na^+ , deoarece în condițiile deficitului de Na^+ alcaloza este gravă pentru că HCO_3^- se poate elimina prin urină numai cuplat cu Na^+ sau cu K^+ .

Pierderile urinare de K^+ agravează alcaloza pentru că efluxul de K^+ din celule este însoțit de un influx de Na^+ și H^+ , iar depleția de K^+ , cu scădere concomitentă a concentrației K^+ în filtratul glomerular, determină intrarea în funcție a schimbului $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ cu pierderi concomitente de H^+ și acidurie „paradoxală“.

Corectarea alcalozelor metabolice la bolnavii cu funcții renale intrinseci normale se face cel mai bine prin administrare de soluții saline, care aduc atît Na^+ necesar excreției HCO_3^- cît și Cl^- care înlocuiește HCO_3^- din lichidele extracelulare pe măsură ce acesta se elimină. Deoarece alcaloza metabolică se însoțește aproape constant de depleție potasică va trebui să se administreze și o sare de K^+ , preferabil KCl.

Bibliografie selectivă

1. BURG, M., GREEN J. — *Amer. J. Physiol.*, 1973, 224, 659.
2. COHEN, J.J., HULTER, H.N., SMITHLINE, N. și colab. — *J. clin. Invest.*, 1976, 58, 1 201.
3. CRUMB, C.K., MARTINEZ-MALDONADO, M., EKNOYAN, G. și colab. — *J. clin. Invest.*, 1974, 54, 1 287.
4. GROSS, J.B., KOKKO, J.P. — *J. clin. Invest.*, 1977, 59, 82.
5. KARLINSKY, M.L., SAGER, D.S., KURTZMAN, N.A. și colab. — *Amer. J. Physiol.*, 1974, 227, 1 226.
6. KURTZMAN, N.A. — *J. clin. Invest.*, 1970, 49, 586.
7. KURTZMAN, N.A., WHITE, M.G., ROGERS, P.W. — *Metabolism*, 1973, 22, 481.
8. KURTZMAN, N.A., WHITE, M.G., ROGERS, P.W. — *Arch. intern. Med.*, 1973, 131, 702.
9. LEAF, A., COTRAN, R.S. — *Renal Pathophysiology*, Oxford University Press, New York, 1976.
10. LUKE, R.G. — *J. clin. Invest.*, 1974, 51, 1 329.
11. MINCU, I., IONESCU-TÎRGOVIȘTE, C. — *Echilibrul acido-bazic*, Edit. științifică și enciclopedică, București, 1978, p. 245.
12. PITTS, R.F. — *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, cap. 10 și 11, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1974.
13. ROCHA, A.S., KOKKO, J.P. — *J. clin. Invest.*, 1973, 52, 612.
14. SABATINI, S., ARRUDO, J.A., KURTZMAN, N.A. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1978, 62, 1 223.
15. SCHWARTZ, W.B., VAN YPERSELE DE STRIHOU, C., KASSIRER, J.P. — *New Engl. J. Med.*, 1968, 279, 630.
16. SWAN, R.C., PITTS, R.F. — *J. clin. Invest.*, 1955, 34, 205.
17. SWAN, R.C., AXELROD, D.R., SCIP, M., PITTS, R.F. — *J. clin. Invest.*, 1955, 34, 1 795.
18. TEODORESCU EXARCU I. — *Fiziopatologia metabolismelor (I)*, Litografia I.M.F. București, 1976, p. 166.
19. YAFFE, B.J., CRAIG, J.M., FELLERS, F.X. — *Amer. J. Med.*, 1960, 29, 168.

Aspecte generale.

Diureza, respectiv creșterea fluxului urinar, poate fi determinată de diferiți factori care modifică, direct sau indirect, mecanismele de reglare a activității excretorii renale. Factori fiziologici, cum ar fi mai ales ingestia de apă, determină o creștere a diurezei a cărei semnificație este menținerea constantă a echilibrului hidro-electrolitic. Ingestia de apă determină o mărire a volumului urinar corespunzătoare cu volumul de apă ingerat. Urina este diluată, respectiv eliminarea de electroliți și alți constituenți ai urinei este puțin sau de loc modificată.

O importanță deosebită, mai ales sub aspect clinicoterapeutic, o au substanțele diuretice care permit o creștere a volumului urinar și în special o creștere a eliminării diferitelor substanțe.

În funcție de eliminarea de apă sau de electroliți (în special sodiu) diureticele se împart în diuretice apoase și saluretice (sau natriuretice). Natriureticele sînt cele mai importante, putînd să corecteze o retenție hidro-salină, respectiv, să mobilizeze lichidul de edem. Diureticele apoase nu pot reduce edemele, însă administrarea lor, în afara retențiilor hidrice, determină un flux urinar crescut, util ca tratament adjuvant în intoxicații, litiază sau în infecții renale. Spre exemplu administrarea de apă, oral sau parenteral

(soluții saline sau glucozate), produce o diureză utilă în astfel de scopuri.

În funcție de eliminarea de potasiu se pot deosebi 2 tipuri de diuretice: a) unele care, pe lângă eliminarea crescută de sodiu, produc și creșterea eliminării de potasiu (tiazide, furosemid, acid etacrinic) și b) diuretice care măresc, ca și primele, eliminarea de sodiu, dar determină scăderea eliminării de potasiu (spironolactonă, triamteren).

Diureticele sînt utilizate terapeutic în 3 scopuri principale:

a) creșterea eliminării de apă și electroliți (mai ales sodiu) în condiții de retenție produsă prin diferite cauze (insuficiență cardiacă, renală, ciroză etc.);

b) efect antihipertensiv produs prin reducerea volemiei și mai ales prin alte mecanisme;

c) creșterea ratei de eliminare a unor substanțe în diferite intoxicații.

Pe lângă aceste utilizări diureticele mai au și alte indicații secundare, care vor fi menționate la fiecare grupă de substanțe.

În afară de diuretice creșterea diurezei se poate produce și prin alte medicamente care, prin diferite mecanisme, duc la mobilizarea excesului de lichid tisular. De exemplu, în insuficiența cardiacă congestivă însoțită de edeme administrarea de cardiotonice determină creșterea forței de contrac-

ție a miocardului, creșterea debitului cardiac și în consecință restabilirea unor condiții hemodinamice normale, sau aproape normale. Astfel, cauza care a determinat retenția hidro-salină este înlăturată, diureza crește și edemele dispar. Cardiotonicele nu pot fi considerate substanțe diuretice, efectul lor diuretic fiind secundar corectării tulburării circulatorii; efectul diuretic al acestor substanțe este absent în condiții normale sau în retenții hidro-saline de alte cauze.

Hormonii tiroidieni, administrați în insuficiența tiroidiană, determină de asemenea un efect diuretic prin reducerea inhibiției tisulare produsă de deficitul endocrin.

Diferiți factori nemedicamentoși (dietă, repaus etc.) pot determina un efect diuretic. În sens larg se pot deosebi astfel o serie de măsuri terapeutice care au indirect efect diuretic și în sens restrâns o serie de medicamente care, prin acțiune directă, predominantă asupra rinichului, determină efectul diuretic. Toate aceste aspecte trebuie considerate din punct de vedere clinic.

Intensitatea efectului diuretic este dependentă în general de tipul diureticului, tipul și importanța retenției hidro-saline. Există astfel diuretice foarte active (furosemid) sau puțin active (clorura de amoniu ș.a.). Acțiunea diuretică este mai marcată în cazul unor retenții hidro-saline importante. De asemenea intensitatea acțiunii este mult mai mare în cazul în care se administrează un diuretic adecvat mecanismului fiziopatologic care a determinat retenția hidro-salină. Spre exemplu spironolactona sau triamterenul sînt active în condiții de retenție prin hiperaldosteronism, avînd însă efecte reduse în alte situații.

Pentru multe substanțe diuretice se observă o reducere treptată a efectului (autolimitare) în cazul administrărilor repetate. Acest fenomen se explică prin declanșarea unor mecanisme fiziolo-

logice compensatoare determinate de modificările metabolice produse prin diureză. Spre exemplu în cazul administrării repetate de clorură de amoniu sau de acetazolamidă, efectul diuretic este însoțit de acidoză, iar aceasta pe măsură ce se accentuează, determină compensator reducerea diurezei. În cazul diureticelor mercuriale reducerea efectului diuretic este urmarea unei alcaloze. Corectarea sau prevenirea alcalozei, prin asocierea unui acidifiant cu un diuretic mercurial, împiedică autolimitarea efectului acestuia.

Cu toate că în cazul diureticelor moderne, foarte active, nu întîlnim astfel de modificări metabolice importante, care să determine o autolimitare rapidă a efectului, se pot observa uneori reduceri în intensitatea acestuia în caz de administrări repetate pe perioade lungi de timp. Spre exemplu, administrarea repetată de tiazide, furosemid sau acid etacrinic poate fi urmată de scăderea efectului diuretic, datorită unui hiperaldosteronism secundar. În astfel de situații creșterea dozei determină creșteri modeste de efect sau nici o modificare. Există astfel riscul unor efecte toxice prin doze mari și în același timp privarea bolnavului de un efect diuretic util sau absolut necesar. În aceste condiții asocierea cu spironolactonă sau triamteren restabilește diureza, corectînd hiperaldosteronismul secundar determinat de saluretice.

Utilizarea inadecvată a diureticelor poate determina reacții adverse de diferite grade, mergînd în unele situații la accidente terapeutice majore. Evitarea acestora se poate face numai printr-o bună cunoaștere a efectelor, a mecanismelor de acțiune a substanțelor diuretice, a potențialului său toxic, ca și printr-o bună cunoaștere a patogeniei edemului și a diferitelor deficiențe funcționale prezentate de bolnav. În acest sens este de reținut în primul rînd toxicitatea atât renală cît și generală a diureticelor mercuriale,

astăzi practic părăsite. De asemenea este importantă toxicitatea tiazidelor în condiții de suferință renală, toxicitatea acustică a acidului etacrinic, nefrotoxicitatea asocierii furosemid + gentamicină, mai ales în condiții de insuficiență renală etc.

Un risc terapeutic deosebit este reprezentat de posibilitatea producerii unui dezechilibru hidro-mineral în cazul unui efect diuretic intens prin administrarea de diuretice active în doze mari, spre exemplu deshidratare marcată după furosemid. Tiazidele și furosemidul oferă riscul hipopotasemiei, mai ales în cazul utilizării repetate (zilnice), în doze mari, în condiții de pierdere de potasiu și prin alte cauze (vărsături, corticoterapie intensivă etc.), asociate cu un aport redus. De aceea utilizarea

acestor diuretice se va face numai în condițiile asigurării unui aport de potasiu corespunzător eliminării.

Spironolactona și triamterenul, spre deosebire de saluretice, prezintă riscul unei hiperpotasemii, favorizată eventual de o insuficiență renală și/sau un aport excesiv, inadecvat de potasiu. Dacă diureticele moderne, în special furosemidul, se caracterizează printr-o toxicitate foarte redusă comparativ cu substanțele utilizate anterior (mai ales compuși organomercuriali), ele oferă totuși riscuri terapeutice, uneori deosebit de importante, ca urmare a efectului diuretic intens, respectiv a perturbărilor hidro-electrolitice marcate. Nu sînt de neglijat și alte reacții adverse posibile ca: hiperuricemia, efectul diabetogen, manifestări alergice ș.a.

Mecanisme și locuri de acțiune

În principiu acțiunea diuretică se produce prin 3 mecanisme esențiale: reducerea reabsorbției tubulare a apei și electroliților, creșterea filtratului glomerular și mobilizarea apei tisulare, ca urmare a corectării unor perturbări metabolice.

a) Reducerea reabsorbției tubulare este principalul mecanism caracteristic diferitelor substanțe diuretice. Mecanismul prin care se produce aceasta și topografia nefronică, diferă de la substanță la substanță. Astfel unele mecanisme sînt simple, spre exemplu fenomene de osmoză tubulară, iar altele complicate, interesînd procesele de transport activ la nivelul tubilor proximali sau distali. În sfîrșit, unele diuretice modifică reabsorbția tubulară prin influențarea unor factori umorali (aldosteron sau hormon anti-diuretic).

Locul de acțiune la nivelul nefronului este diferit. Majoritatea diureticelor acționează la mai multe niveluri ale nefronului, avînd însă predominanță pe un anumit segment (8,9). Astfel asupra tubului contort proximal

acționează diureticele osmotice, acetazolamida, furosemidul și acidul etacrinic. La nivelul ansei ascendente acționează furosemidul, acidul etacrinic și tiazidele, iar la nivelul tubului distal acționează spironolactona, triamterenul și acetazolamida. Principalele locuri și mecanisme de acțiune la nivelul nefronului sînt prezentate schematic în figura 55.

Din cele de mai sus rezultă că unele diuretice acționează limitat numai asupra unei porțiuni din nefron, în timp ce altele influențează majoritatea segmentelor nefronului (furosemid).

Mecanismul intim de acțiune la nivel celular, prin care este diminuată reabsorbția, este de asemenea deosebit între diferitele grupe de diuretice. Spre exemplu, acetazolamida acționează prin inhibarea anhidrazei carbonice, spironolactona competitiv față de aldosteron etc. Aceste aspecte particulare sînt prezentate în amănunt la fiecare grup de diuretice.

b) Creșterea filtratului glomerular este un mecanism puțin important în explicarea efectului substanțelor diu-

retice. Ele participă în mică măsură la efectul xantinelor. Are importanță deosebită însă în cazul efectului diuretic produs de substanțele cardiotonice administrate în condiții de insuficiență cardiacă congestivă.

c) Mobilizarea apei tisulare, ca urmare a corectării unor perturbări me-

cele mai importante caracteristici sub aspectul utilității terapeutice. De aceea considerarea eficacității unui diuretic se face atît în legătură cu cantitatea de urină eliminată, cît mai ales cu cantitatea de sodiu eliminată. Aprecierea efectului saluretic prin curba doză-răspuns prezintă 3 caracteristici

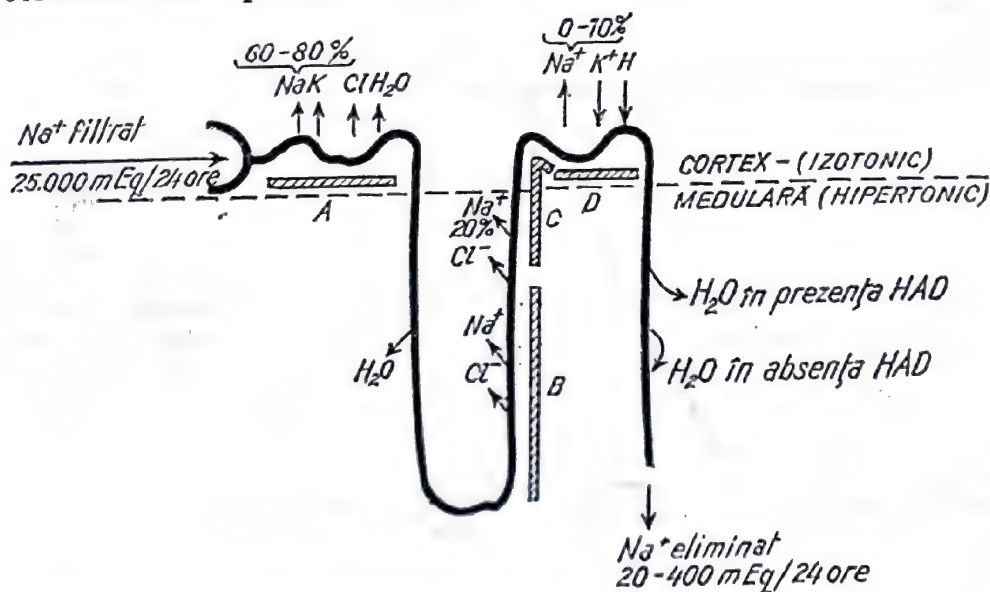


Fig. 55 — Locurile de reabsorbție a sodiului (procentele indică fracțiunea reabsorbită din sodiul filtrat) și principalele locuri de acțiune ale substanțelor diuretice.

A — Tub contort proximal reabsorbție izotonică de sodiu și apă. Acționează: manitolul, glucoza, acetazolamida, furosemidul, acidul etacrinic. B — Segment intermediar al ramurii ascendente a ansei Henle. Acționează: furosemidul, acidul etacrinic. C — Segment de diluție. Reabsorbția de sodiu fără apă, urina devine hipotonă. Acționează: tiazida, furosemidul, acidul etacrinic. D — Tub contort distal, reabsorbție de sodiu în schimb cu potasiu și H^+ , mecanisme controlate de aldosteron. Acționează: spironolactona, triamteren acetazolamida.

tabolice este întâlnită în special la hipotiroidienii cărora li se administrează hormoni tiroidieni.

În funcție de mecanism și locul de acțiune substanțele diuretice influențează diferit eliminarea de apă și electroliți, respectiv, determină efecte terapeutice variate ca intensitate. De asemenea reacțiile adverse sînt și ele condiționate în mare măsură de mecanismul și locul de acțiune. Tot în legătură cu mecanismul de acțiune este și mărimea efectului saluretic, acesta fiind intens în cazul tiazidelor și al furosemidului și foarte redus în cazul celorlalte diuretice (osmotice, acidifiante).

Efectul saluretic este una dintre

esențiale prin care se poate defini un diuretic (4) (fig. 56.):

a) *Plafonarea efectului saluretic* de la o anumită doză în sus; peste această doză efectul saluretic nu mai crește, în schimb pot apare manifestări toxice.

b) *Doza minimă terapeutică*: intensitatea efectului saluretic se exprimă prin doza necesară producerii unui anumit efect. Spre exemplu se poate obține același efect saluretic cu o doză de peste 10 ori mai mică de politiazidă, comparativ cu cea de furosemid. Se poate considera astfel că politiazida este de 10 ori mai activă decît furosemidul. Terapeutic deci se va utiliza o doză de 10 ori mai mică de poli-

tiazidă. Aparent acest fapt ar prezenta un avantaj, practic însă avantajul nu există datorită toxicității reduse a acestor droguri. Astfel, spre exemplu, o doză de 10 ori mai mare de furosemid nu expune la riscuri.

saluretice ale politiazidei se manifestă la doze mai mici comparativ cu furosemidul. Această acțiune saluretică maximă este principalul criteriu de furosemidul determină un efect saluretic maxim aproximativ dublu față

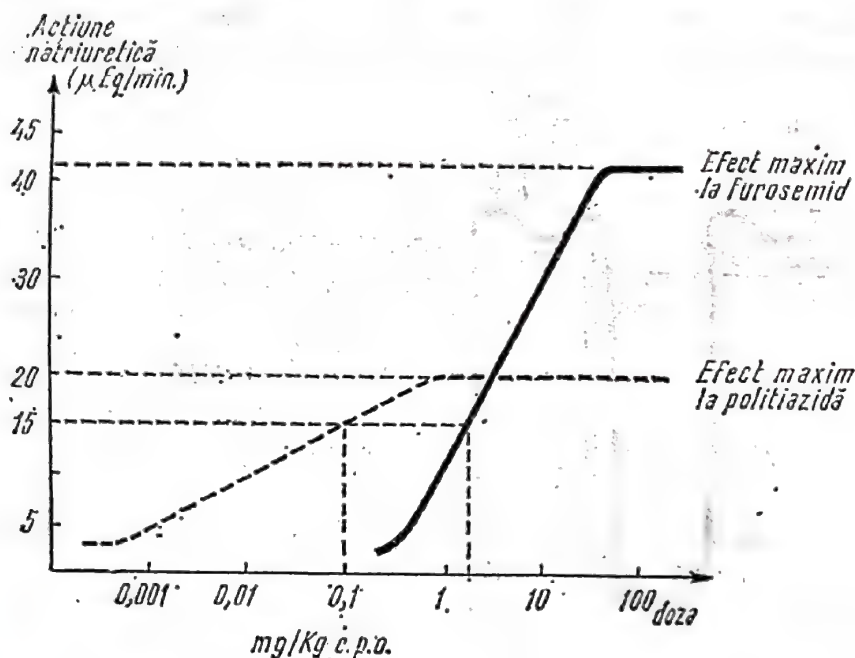


Fig. 56 — Efectul natriuretic ($\mu\text{Eq}/\text{min.}$) produs de doze orale progresive ($\text{mg}/\text{kg.c}$), de furosemid sau de politiazidă (Peters, G., Roch-Ramch, F. — Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Berlin — Springer Verlag, 1969).

c) **Acțiunea maximă saluretică:** comparând efectul saluretic maxim între diferite substanțe diuretice se constată că acesta poate fi diferit. Spre exemplu de politiazidă, cu toate că efectele

apreciere a utilității terapeutice. În acest sens furosemidul este un diuretic cu „plafon ridicat” față de alte diuretice, fapt care explică valoarea sa clinică deosebită.

Durata acțiunii diuretice

Durata acțiunii diuretice este o caracteristică mai importantă, comparativ cu intensitatea efectului, exprimată prin doza minimă terapeutică. Diureticele cu acțiune prelungită, asociată eventual și cu un plafon ridicat al efectului saluretic oferă avantaje clinice, atât prin eficacitatea ridicată și prelungită, cât și prin comoditatea administrării.

În funcție de durata de acțiune se

deosebesc următoarele grupe de diuretice:

— durată de acțiune scurtă (8—12 ore): clorotiazidă, hidroclorotiazidă, butiazidă, benzotiazidă, hidroflumetiazidă;

— durată de acțiune medie (12—24 de ore): clorexolonă, ambusid, metilclotiazidă, acid tenilic, indapamină;

— durată de acțiune lungă: politiazida (30 de ore), clopamida (36 de ore) și clortalidona (72 de ore).

Metode de cercetare a substanțelor diuretice

În ultimii ani s-au imaginat metode noi de localizare a efectului diuretic

la nivelul nefronului, cum sînt diferite tipuri de *clearance-uri*, microanaliza sec-

vențială a urinei tubulare obținută prin micropuncții sau prin metoda „stop flow” ca și diferite tehnici *in vitro*. (1, 2, 5).

Clearance-ul renal. Metoda de elecție pentru estimarea filtrării glomerulare este *clearance*-ul la inulină, care prezintă însă inconvenientul că necesită administrare intravenoasă sub formă de perfuzie. Se folosește de obicei *clearance*-ul la creatinina endogenă, care are avantajul că este mai simplu însă este mai puțin exact.

Microanaliza secvențială prin micropuncție permite recoltarea de probe de lichid dintr-un singur tub renal, folosind micropipete. Este o metodă experimentală prin care pot fi examinați numai nefronii superficiali, nu și cei situați în profunzime. Prin

această metodă se poate evalua modificarea raportului de concentrare a inulinei în lichidul tubular față de plasmă sub acțiunea diferitelor diuretice. Metoda permite astfel evaluarea reabsorbției tubulare la diferite niveluri ale nefronului.

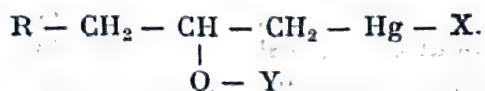
Metoda „stop flow” experimentală constă în cateterizarea ureterului, după producerea unei diureze osmotice prin manitol administrat intravenos, urmată de determinări ale conținutului urinei recoltate prin cateter. Apoi se oprește scurgerea urinei prin pensarea cateterului și după 3—6 minute se deschide cateterul și se recoltează probe fracționate de urină. Compoziția acestor probe furnizează indicații asupra funcției diferitelor segmente ale nefronului.

Principalele grupe de substanțe diuretice

Diureticele sînt prezentate în funcție de mecanismul principal de acțiune. Cu toate că unele grupe de substanțe nu mai au importanță practică terapeutică, spre exemplu derivații mercuriali, prezentarea lor în acest capitol s-a făcut numai pentru a permite o comparație a mecanismelor de acțiune și a efectelor diuretice.

Diuretice mercuriale

Diuretice mercuriale au fost cele mai active diuretice utilizate în terapeutică în urmă cu 30 de ani. Datorită efectelor toxice renale și sistemice, ca și a apariției de noi substanțe mai active, utilizarea lor a fost limitată (odată cu introducerea în terapeutică a tiazidelor) și apoi părăsită (după apariția furosemidului). Aceste diuretice sînt compuși organomercuriali caracterizați prin gruparea mercuripropil:



Radicalul R condiționează efectul diuretic, Y influențează într-o măsură mai redusă efectul, iar X, care de obicei este teofilina, potențează efectul. În cazul în care X este OH sau Cl se obține o toleranță locală mai bună și o toxicitate renală mai mică.

Mercurialele influențează enzimele mitocondriale din celulele tubilor proximali, legîndu-se de grupările sulfhidril care intră în compoziția acestor enzime, cu formarea de mercaptide, realizînd astfel blocarea sistemului de transport al ionilor. Succindehidrogenaza este principalul sistem enzimatic influențat. Dovada acestui mecanism de blocare a grupărilor sulfhidril este faptul că acțiunea diuretică poate fi antagonizată de dimercaptopropanol, substanță care blochează atomul de Hg al diureticului. Studii cu mercuriale marcate radioactiv au demonstrat fixarea acestor substanțe la nivelul proteinelor celulare din tubii renali.

Ca urmare a acestui mecanism de acțiune, mercurialele produc la nivelul

tubului proximal modificări complexe care, în final, se caracterizează prin eliminare de Na^+ , dar mai ales de Cl^- (Na^+ este parțial reabsorbit în tubul distal). Eliminarea de K^+ este influențată într-o măsură nesemnificativă. Acțiunea diuretică este mai marcată în acidoza metabolică (eliminarea predominantă de Cl^-) și este mai redusă sau chiar absentă în alcaloză. Mercurialele au tendința de a deplasa echilibrul acido-bazic către alcaloză (hipocloremică), care determină autolimitarea efectului diuretic.

Efectele secundare, respectiv dezavantajele terapeutice, sînt rezultatul modificărilor echilibrului acido-bazic și a toxicității renale relativ ridicate. Astfel, sînt ineficace terapeutic în caz de alcaloză sau după administrări repetate. Această reducere a efectului poate fi corectată prin asocierea unor acidifiante (clorură de amoniu) sau mărirea intervalelor de administrare. Toxicitatea renală se manifestă în supradozare (administrări la intervale scurte, mai puțin de o dată pe săptămîină), suferințe renale (în special nefrite, insuficiență renală). Uneori pot produce: anxietate, tulburări digestive, crize anginoase, manifestări alergice, fenomene de intoxicație mercurială. Eliminarea crescută de sodiu poate duce la hiponatremie (favorizată de toracenteze și paracenteze repetate), diaree, transpirații abundente, aport redus de sodiu.

Principalul avantaj terapeutic constă în efectul prompt și intens, depășit astăzi însă de cel al furosemidului.

Inhibitorii anhidrazei carbonice

Inhibitorii anhidrazei carbonice au ca principal reprezentat acetazolamida (Ederen, Diamox), aparținînd ca structură chimică sulfamidelor. Mecanismul de acțiune constă în reducerea schimbului Na^+ cu H^+ la nivelul ne-

fronului, ca urmare a inhibării anhidrazei carbonice. Prin aceasta se produce o limitare a concentrației intracelulare de ioni de H^+ și în consecință scăderea schimbului $\text{H}^+ - \text{Na}^+$, cu micșorarea reabsorbției Na^+ în tubul distal. Sodiul determină eliminarea unui echivalent osmotic de apă. Diminuarea schimbului $\text{H}^+ - \text{Na}^+$ are drept consecință și creșterea schimbului $\text{K}^+ - \text{Na}^+$, care duce astfel la o eliminare crescută de K^+ . O altă consecință este eliminarea crescută de NaHCO_3 . Efectul final constă în diureză moderată ca intensitate, urină alcalină, tendință către acidoză metabolică, prin pierderea de NaHCO_3 , autolimitarea efectului prin acidoză și scăderea bicarbonatului din plasmă, restabilirea efectului după întreruperea tratamentului (2—3 zile) și refacerea bicarbonatului plasmatic.

Datorită efectelor diuretice modeste, ca și a modificărilor metabolice importante, acetazolamida are o utilitate terapeutică restrînsă în scop diuretic.

Principalele reacții adverse sînt urmarea perturbărilor hidro-electrolitice și mai ales acido-bazice, sau a manifestărilor alergice (încrucișate cu alte sulfamide).

Alte substanțe asemănătoare acetazolamidei: diclorfenamida, metazolamida ș.a. nu prezintă avantaje terapeutice deosebite.

Benzotiazidele

Benzotiazidele, grup de substanțe cunoscute și sub denumirea de tiazide, au structură sulfamidică și sînt caracterizate prin efecte saluretice intense. Acțiunea lor se desfășoară pe tubul proximal și distal, determinînd o scădere a reabsorbției de Na^+ , Cl^- și secundar a celei de K^+ . Eliminarea de K^+ constituie un principal dezavantaj terapeutic, ea este prezentă la toți compuşii însă cu valori diferite. La

nivelul tubului proximal tiazidele inhibă reabsorbția de Na^+ și secundar pe cea de Cl^- , în consecință împiedică și reabsorbția apei (similar cu mercurialele însă prin modificări ale altor sisteme enzimatice tubulare). Diferența față de mercuriale constă în faptul că efectul se sumează cu al mercurialelor, nu este antagonizat de dimercaptopropanol și nu este influențat de modificări ale echilibrului acido-bazic. La nivelul tubului distal, tiazidele acționează similar cu acetazolamida, inhibând anhidraza carbonică și deci modificând schimbul $\text{H}^+ - \text{Na}^+$ cu stimularea secundară a schimbului $\text{K}^+ - \text{Na}^+$. Mecanismul acesta este mai puțin important, fiind caracteristic în special dozelor mari. Cu toate că tiazidele inhibă în mică măsură anhidraza carbonică, comparativ cu acetazolamida, efectul lor este mult mai intens față de aceasta. Fiecare dintre cele două mecanisme de acțiune considerate separat pot duce la autolimitarea efectului, acționând însă contrar, primul prin tendința de a produce alcaloză, iar al doilea prin tendința de a produce acidoză și de aceea rezultatul final este antagonizarea lor. Astfel tiazidele sînt active atît în acidoză cît și în alcaloză și nu produc autolimitarea efectului. Deoarece primul mecanism este cel mai marcat există o ușoară tendință către alcaloză hipocloremică. O consecință a celui de al doilea mecanism este eliminarea crescută de K^+ .

Un alt efect foarte util terapeutic este cel antihipertensiv produs prin mecanisme complexe. În cazul dozelor terapeutice mari, care produc o diureză intensă (prezentă mai ales la începutul tratamentului), efectul antihipertensiv se produce în special prin depleție, respectiv, prin reducerea volemiei. În cazul dozelor uzuale administrate cronic (eventual chiar în absența unui efect diuretic evident), acțiunea antihipertensivă este probabil produsă prin scăderea conținutului peretelui arteriolar în Na^+ .

În legătură cu efectul antihipertensiv sînt interesante cîteva aspecte experimentale și clinice. Experimental la șobolani hipertensivi se observă după administrarea de tiazide reducerea cantității de Na^+ din peretele arteriolar; de asemenea tiazidele reduc răspunsul arteriolelor mușchiului scheletic de șobolan la perfuziile cu adrenalină sau noradrenalină. La bolnavii hipertensivi, se constată în primele 2 săptămîni de tratament cu tiazide o diureză crescută, însoțită de eliminarea de Na^+ , reducerea volumului plasmatic și a celui extracelular, reducerea debitului cardiac. După aproximativ 2 luni de tratament se constată revenirea la valorile inițiale a volumului plasmatic și extracelular și a debitului cardiac. Singura modificare care se mai poate observa în această perioadă este o ușoară reducere a sodiului excretabil. Cu toate acestea, efectele antihipertensive sînt constante de la începutul tratamentului. La subiecții normali tiazidele produc aceeași reducere a Na^+ excretabil ca și la hipertensivi, fără însă o reducere corespunzătoare a tensiunii arteriale.

Ținînd seama de aceste aspecte clinice și experimentale s-a sugerat posibilitatea unei anomalii a arteriolelor la hipertensivi, în sensul unui conținut crescut în Na^+ , anomalie care poate fi corectată prin tiazide.

Cu toate că efectul antihipertensiv al tiazidelor este relativ redus, ele reprezintă cea mai importantă medicație antihipertensivă, datorită toxicității reduse, sinergismului de acțiune cu alte antihipertensive și posibilității de corectare a unor efecte secundare ale acestora.

Tiazidele reduc diureza la bolnavii cu diabet insipid.

Efectele adverse sînt în general neglijabile cu condiția unei utilizări corecte. Cele mai frecvente sînt tulburările hidro-electrolitice, în special hipopotasemia favorizată de dozele mari, administrarea continuă pe perioade

lungi, mai ales în condiții de aport redus de K^+ . La cirofici, datorită hiperaldosteronismului, care limitează efectul natriuretic al tiazidelor măbind în schimb pierderea de K^+ , hipopotasemia poate fi marcată și deosebit de periculoasă. Hipopotasemia determinată de tiazide poate avea consecințe grave în condițiile unui tratament cu cardiotonice, măbind considerabil toxicitatea acestora. Hipopotasemia se poate evita prin tratament discontinuu (zile alterne sau 1—3 zile pe săptămână), aport crescut de potasiu alimentar (legume, banane etc.), sau administrare de clorură de potasiu (necesară numai în tratamente intensive, zilnice, în prezența unor factori favorizanți).

Hiponatremia este relativ rar întâlnită, fiind determinată de administrarea unor doze mari în condiții de restricție sodică, dar fără restricție hidrică, este favorizată de vărsături, de toracenteze sau paracenteze repetate.

Tiazidele produc scăderea eliminării de calciu, însoțită uneori de o ușoară creștere a calcemiei, efect datorat probabil creșterii activității paratiroidelor sau este produs prin potențarea acțiunii parathormonului asupra tubilor renali.

În cazul unor tratamente prelungite cu doze mari se pot observa manifestări de hipomagneziemie, care pot crea confuzii datorită asemănării cu cele din intoxicația cu cardiotonice. Se observă: grețuri, vărsături, extrasistole ventriculare, însoțite de obicei și de crampe musculare, creșterea reflexelor tendinoase, parestezii, convulsii și cedare la administrarea de magneziu. Hipomagneziemia pare a avea o frecvență mare (50% din cazuri), însă de obicei nu este evidentă clinic.

În anumite condiții tiazidele mai pot produce: hiperuricemie cu accese de gută, hiperamonie (mai ales la cirofici după diureze intense), hiperglicemie (pot exacerba un diabet la-

tent sau pot agrava unul evolutiv), hiperaldosteronism secundar (favorizat de dietă fără sare și apă, respectiv deshidratare), tendință la tromboze, potențarea efectului substanțelor curarizante, manifestări alergice încrucișate cu alte substanțe cu structură sulfamidică.

Indicația majoră a tiazidelor este în edemele cardiace (pentru efecte mai intense și imediate este preferabil furosemidul). În ciroza ascitică tiazidele vor fi utilizate cu prudență datorită riscului crescut de hipopotasemie. Hipertensiunea arterială este de asemenea una dintre principalele indicații fie ca monoterapie, fie în asociere cu alte antihipertensive. Alte indicații sînt: diabetul insipid și sindromul premenstrual.

Tiazidele sînt contraindicate în insuficiența hepatică, renală, hipopotasemie, sensibilizare alergică.

Unele substanțe, cu toate că structural sînt diferite de tiazide, au efecte diuretice și mecanisme de acțiune similare cu acestea: clopamida, clortalidona, indapamid, ultimul compus fiind utilizat mai ales ca antihipertensiv.

Grupul furosemid—acid etacrinic

Furosemidul și acidul etacrinic sînt diuretice asemănătoare ca efecte și mecanisme de acțiune avînd însă structuri diferite. Furosemidul este un derivat sulfamidic, iar acidul etacrinic un derivat fenoxiacetic, ambele fiind caracterizate prin cea mai intensă acțiune și efecte prompte atît după administrare orală cît și parenterală. Furosemidul este cel mai important reprezentant al grupului și în același timp diureticul modern cu cea mai largă utilizare, datorită atît efectelor intense cît și toxicității foarte reduse.

Acțiunea diuretică a furosemidului se instalează la cîteva minute după administrare i.v., este de scurtă durată

(4—5 ore) și depășește ca intensitate pe cea a altor diuretice. Intensitatea efectului diuretic se explică prin inhibarea marcată a reabsorbției tubulare, la acțiune maximă inhibând reabsorbția Na^+ în proporție de 15—30% din totalul filtrat, în timp ce la hidroclorotiazidă proporția este doar de 5—7%. Aceasta face posibilă o acțiune diuretică chiar în condițiile unui filtrat glomerular foarte redus, în care alte diuretice nu au efect. Spre exemplu, în unele condiții volumul urinar poate ajunge la 30% din filtratul glomerular.

Acțiunea cuprinde o zonă întinsă din nefron (tub proximal, distal și ansa ascendentă), producând inhibarea mecanismelor de transport al Na^+ , cu reducerea reabsorbției, efecte independente de echilibrul acido-bazic. În afară de intensitate, efectul diuretic se deosebește de cel al tiazidelor și prin: eliminare mai redusă de K^+ (totuși există riscul hipopotasemiei), creșterea debitului sanguin renal, creșterea și nediminuarea filtrării glomerulare, creșterea eliminărilor de calciu, putând fi eventual util în hipercalemii (6).

Absorbția digestivă este bună, iar sărurile solubile sînt administrate parenteral (i.m. și i.v.).

Eliminarea se face pe cale renală (în 4 ore aproximativ 80% din cantitatea administrată) prin filtrare și secreție, în majoritate sub formă de metaboliți. Scăderea rapidă a nivelurilor plasmatice ale furosemidului în condiții de anurie sugerează și un mecanism de epurare extrarenal (hepatic), care explică posibilitatea utilizării de doze mari de furosemid chiar la bolnavii anurici (7). În aceste situații pot fi administrate i.v. doze de 10—20 de ori mai mari decît cele uzuale. Datorită însă acțiunii marcate, poate produce prin diureză excesivă hipovolemie, deshidratare, hipopotasemie, hiponatremie, alcaloză hipocloremică, hiperazotemie, determinînd efecte nedorite și prin eliminarea excesivă de calciu

sau magneziu. Efectele diabetogene sînt mai reduse față de tiazide, iar hiperuricemia este similară.

Uneori pot apare manifestări alergice, rareori tulburări digestive și nervoase reversibile (greturi, surditate). Asocierea cu antibiotice aminoglicozidice (streptomicină, kanamicină, gentamicină) determină fenomene ototoxice și de aceea este strict contraindicată.

Furosemidul, în afară de indicațiile comune cu ale tiazidelor (edeme cardiace, ciroză, hipertensiune arterială), este deosebit de util, mai ales pe cale i.v. în urgențe (intoxicații, edem pulmonar acut, edem cerebral ș.a.). Furosemidul este superior tiazidelor, acestea sînt inactice în condițiile unui filtrat glomerular redus, pe care îl pot chiar scădea, determinînd o agravare a insuficienței renale. Datorită lipsei de toxicitate renală, furosemidul poate fi utilizat și în cazul bolnavilor cu suferințe renale asociate, ca și în insuficiența renală acută (profilactic sau curativ) pentru prevenirea unei necroze tubulare acute. Mai este de asemenea indicat în insuficiența renală cronică, sindrom nefrotic.

Prin acțiunea diuretică intensă furosemidul este diureticul de elecție în complicații acute unde se urmărește forțarea epurării renale.

Posologia și calea de administrare sînt diferite în funcție de afecțiune și efectul urmărit; spre exemplu în retenții moderate, sau în tratamentul de durată al hipertensiunii arteriale, un comprimat (40 mg) zilnic sau la 2—3—7 zile; în anurie 10—20 fiole (a 20 mg) i.v. o dată. Cu toată eliminarea redusă de potasiu se va asigura un aport corespunzător pentru a evita accidente prin hipopotasemie. Se va asigura și un aport suficient de lichide pentru a evita deshidratarea.

Acidul etacrinic este foarte asemănător cu furosemidul, de care se

deosebește, în special, prin efecte adverse mai frecvente și mai grave. Astfel, la doze mari, poate produce surditate ireversibilă, efect potențat considerabil în cazul asocierii cu alte substanțe ototoxice.

Grupul spironolactonă-triamteren

Grupul spironolactonă-triamteren are următoarele caracteristici: acțiune la nivelul tubului distal, activitate în special în condiții de hiperaldosteronism (primar sau secundar) și, spre deosebire de tiazide și furosemid, produce o reducere a eliminării de K^+ (diuretice hiperkaliemiante). Aceste substanțe produc o excreție moderată de Na^+ , urina tinde către pH alcalin, scad amoniuria, măresc excreția de bicarbonați și cresc eliminarea de calciu.

Cu toate că efectul diuretic al acestor substanțe este asemănător sub aspectul intensității, compoziției urinei, modificărilor metabolice generale și locului de acțiune (tub distal), ele se deosebesc din punct de vedere al mecanismului de acțiune. Astfel, în timp ce spironolactona este un diuretic antialdosteronic (inhibând competitiv acțiunea aldosteronului asupra tubului renal), triamterenul este un fals antialdosteronic.

Spironolactona, datorită structurii sterolice, similară cu cea a aldosteronului, se poate fixa pe receptorii specifici de la nivelul nefronului, împiedicând competitiv acțiunea hormonului. În consecință acțiunea diuretică este condiționată de nivelul aldosteronului, fiind foarte redusă în afara hiperaldosteronismului și absentă la animalele surenalectomizate. Acțiuni similare au și unii compuși apropiați structural (carenoatul de potasiu — Soludactone) sau metaboliți ai spironolactonei (Carenona — Pharurane). Acțiunea spironolacto-

nei se instalează lent, după 2—3 zile și ajunge la intensitatea maximă la 5—7 zile, menținându-se încă 2—3 zile după întreruperea administrării.

Triamterenul, spre deosebire de spironolactonă, este un fals antialdosteronic. Nu intră în competiție cu aldosteronul (este activ la animalele suprarenalectomizate), dar intensitatea efectelor este de asemenea în raport cu nivelul aldosteronului. Triamterenul acționează prin inhibarea transportului deci, la o verigă situată după receptorul specific aldosteronic. În consecință, efectele triamterenului se instalează mult mai repede (efect maxim în 2 ore) comparativ cu cele ale spironolactonei și sînt de durată mai scurtă (pînă la 10 ore).

Amilonidul este un alt fals antialdosteronic cu efecte similare triamterenului însă ceva mai activ.

Diureticele din grupa spironolactonă-triamteren se utilizează de obicei în asociere cu un saluretic (tiazidic sau furosemid) pentru următoarele motive: singure au acțiune natriuretică redusă, în asociere se corectează de asemenea hiperaldosteronismul secundar indus de saluretice.

Grupul xantinelor

Grupul xantinelor este caracterizat prin acțiune redusă, diureză apoasă, utilizare în special pentru alte efecte (bronhodilatator, coronarodilatator etc.). Principalii compuși sînt cafeina, teobromina și teofilina, cei mai utilizați ca diuretice fiind teofilina sau derivații ei, în special teofilinetilendiamina (aminofilina).

Teofilina, ca și celelalte xantine, acționează la nivelul tubului proximal, reducînd reabsorbția prin modificarea mecanismelor de transport responsabile de absorbția Na^+ și a Cl^- . Efectul saluretic este însă foarte redus. Ca mecanism secundar participă și o mărire a filtratului glomerular.



Deși s-a demonstrat că unele efecte ale xantinelor, spre exemplu cel bronhodilatator, se produc prin creșterea conținutului în cAMP, ca urmare a inhibării fosfodiesterazei, nu se poate preciza dacă acest mecanism intervine și în cazul acțiunii diuretice.

Efectul diuretic este sinergic cu al tiazidelor și mai ales al mercurialelor, fapt care sugerează mecanisme de acțiune diferite. Efectul nu este influențat de echilibrul acido-bazic sau hidro-electrolitic. Nu determină tulburări metabolice chiar în doze mari și utilizare prelungită.

Teofilina și derivații sunt în prezent rar utilizați ca diuretice, principala indicație fiind ca antiastmatice. Cafeina prezintă un efect diuretic similar cu al teofilinei, având însă și efecte excitante asupra sistemului nervos central. Teobromina și derivații au importanță terapeutică foarte redusă, datorită efectelor modeste și a acțiunii iritante digestive.

Diuretice acidifiante

Diuretice acidifiante sunt un grup de substanțe caracterizat prin acțiune de intensitate mică, autolimitare rapidă a efectului ca urmare a acidozei, producere de urină cu pH acid. Principalii reprezentanți sunt: clorura de amoniu și clorura de calciu.

Clorura de amoniu se absoarbe după administrare orală, NH_4^+ este metabolizat, iar excesul de Cl^- rezultat produce acidoză. Compensator se elimină Cl^- împreună cu un echivalent osmotic de Na^+ și apă. Prin pierdere de Na^+ în câteva zile de tratament se produce o tendință la acidoză și autolimitarea efectului, prin intervenția mecanismelor compensatoare, care elimină Cl^- împreună cu NH_4^+ format de rinichi.

Acidifiantele au fost utilizate pentru a potența efectul mercurialelor și

a corecta reciproc tendința către alcaloză, respectiv, către acidoză. În prezent, sunt folosite numai în situațiile în care se urmărește fie un efect acidifiant fie pentru a acidifica urina (tratament adjuvant în infecții urinare).

Clorura de calciu administrată oral acționează datorită absorbției inegale a celor doi ioni, Cl^- se absoarbe în proporție mare, iar Ca^{2+} în proporție redusă, rezultând un exces de Cl^- care deplasează HCO_3^- . Efectul diuretic și metabolic este similar cu al clorurii de amoniu însă de intensitate mai redusă.

Diuretice osmotice

Diureticele osmotice au efecte reduse și produc în special diureză apoasă. Ele au o moleculă ușor filtrabilă la nivelul glomerulului, dar care se reabsoarbe relativ greu prin epiteliul tubular, reținând astfel un echivalent osmotic de apă. Se elimină în special apă, efectul saluretic fiind foarte redus. Unele dintre ele administrate pe cale i.v. produc mobilizarea apei intracelulare, cu creșterea volumului extracelular, respectiv, a celui plasmatic. Datorită acestei mobilizări a apei către patul vascular, diureticele osmotice pot determina accidente în insuficiența cardiacă (edem pulmonar acut), datorită solicitării excesive a miocardului cu deficit de contracție și de aceea sunt contraindicate în insuficiența cardiacă, încărcarea circulatorie, hipertensiunea arterială, stările de deshidratare.

Se folosesc ca diuretice osmotice: glucoza, manitolul, glicerolul, izosorbida, ureea ș.a.

Datorită ratei reduse de pătrundere prin bariera hemato-encefalică, manitolul și glicerolul sunt larg folosite pentru a mobiliza apa din S.N.C. în caz de edem cerebral.

Manitolul poate fi considerat diureticul osmotic de elecție, pentru că nu este metabolizat în organism și nu se reabsoarbe la nivelul tubilor, realizând astfel un efect diuretic marcat. În situațiile în care eliminarea manitolului prin filtrare glomerulară este redusă (necroză tubulară acută), el va fi reținut în spațiul intravascular, determinând restringerea lichidului intracelular și, în același timp, supraîncărcarea volumului circulant, oferind astfel mai multe riscuri de declanșare a unei insuficiențe cardiace.

Manitolul este utilizat terapeutic în scopul menținerii unui debit urinar crescut când se urmărește prevenirea sau tratarea unei oligoanurii. Este util de asemenea pentru a favoriza epurarea unor toxice și, mai ales, în caz de hipertensiune intraoculară sau intracerebrală. Manitolul mai este indicat în scop diagnostic pentru a diferenția o insuficiență renală funcțională de una de cauze organice. În cazul unei insuficiențe funcționale manitolul produce creșterea diurezei după 3—4 ore de la administrarea i.v., în timp ce în insuficiențele organice nu produce astfel de modificări.

Glucoza este utilizată mai ales sub formă de soluție hipertona pe cale i.v., având și avantajul aportului energetic și al unei acțiuni antitoxice. Efectul diuretic este redus depinzând, în cazul soluțiilor izotone, mai ales de volumul de lichid perfuzat. În cazul unor cantități mari sau a administrării rapide, poate declanșa tulburări vegetative, lipotimii, decompensare circulatorie. Cantități mari de soluții hipertone de glucoză, repetate frecvent, pot determina fenomene de tromboză venoasă prin acțiune iritantă asupra endovenei, precum și tubulonefrită osmotică. Soluțiile de glucoză pot determina frisoane, eventual șoc endotoxemic, datorită substanțelor pirogene de natură bacteriană (endotoxine) pe care le pot conține unele preparate.

Glicerolul este folosit în special în edemul cerebral administrat fie oral fie i.v. *Izosorbida* este activă pe cale orală, fiind folosită mai ales în retențiile lichidiene ale ciroticilor. *Ureea* pe cale orală este puțin utilizată în prezent. Există unele preparate pentru administrare i.v. în care ureea este de obicei asociată cu manitolul.

Tot ca diuretice osmotice pot fi considerați și substituenții de plasmă sau preparatele de albumină umană, care pot mobiliza apa extravasculară către vase, determinând o hipervolemie, respectiv, reducerea secreției de aldosteron. Acțiunea, prezentă mai ales la bolnavi cu hipoalbuminemie, este în general redusă ca intensitate și durată.

Albumina este utilă mai ales în caz de edeme de cauză hepatică sau nefrotică.

Apa este diureticul fiziologic. Creșterea diurezei după ingestia de apă se produce prin scăderea secreției de hormoni datorită hemodiluției. O astfel de diureză este utilă în scopul diluării urinei în cursul calculozei renale sau pentru prevenirea acesteia. De asemenea este utilă în caz de intoxicații pentru a mări rata de epurare renală.

Corticoizii și în special cei cu efecte mineralocorticoide reduse, pot mări diureza în anumite stări patologice (nefroză lipoidică, diferite edeme, rezistență la alte medicații). Acțiunea diuretică este urmarea creșterii filtratului glomerular ca urmare a creșterii volumului circulant și a scăderii secreției de aldosteron. În nefroza lipoidică se pare că mai participă și alte mecanisme cum ar fi: reducerea permeabilității peretelui glomerular la proteinele plasmatice. Efectele diuretice sînt produse numai în aceste situații și numai după doze mici sau medii, dozele mari avînd efecte de retenție hidro-salină.

Bibliografie selectivă

1. ANTONACCIO J.M. — Cardiovascular Pharmacology, Raven Press N.Y., 1977.
2. BRENNER B.M., RECTOR F.C. — The Kidney. Saunders Comp. London, 1976.
3. FOURNIER A. — *Presse méd.*, 1970, 78, 945—954.
4. GIROUD J.P., MATHÉ G., MEYNIEL G. — Pharmacologie clinique, Paris, Expansion Scient. Franç., 1979.
5. GIROUD J.P., SCHMITT H. — *Thérapie*, 1968, 23, 261—327.
6. HUMBERT G., FILLASTRE J.P., LE-ROY J., ROBERT M., DELAUNAY P. — *Nouv. Presse méd.*, 1972, I, 2 075
7. KELLEY M.R., CUTLER R.W., FORREY A.W., KIMPEL B.M. — *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1974, 15, 178.
8. KLEINMAN L., VAN MAANEN — *J. of Pediatrics*, 1975, 86, 4, 485.
9. KLEINMAN L., VAN MAANEN — *J. of Pediatrics*, 1975, 86, 5, 657.
10. PETER G., ROCH-RAMEL F. — Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Berlin Springer Verlag, 1969.
11. VANDER A.J. — *Physiol. Rev.*, 1967, 47, 354.
12. WERMUTH C.G. — *J. Pharmacol. clin. Supl.*, 1976, 5—12.

PRINCIPALELE SIMPTOME NEFROLOGICE ȘI UROLOGICE

Tulburările micțiunii

Micțiunile fiziologice sînt predominant diurne, nedureroase, se realizează fără efort și sînt urmate de evacuarea completă a vezicii. În diverse condiții patologice pot surveni însă numeroase tulburări ale micțiunii, dintre care vom menționa pe cele mai importante.

Polakiuria

Polakiuria desemnează frecvența crescută a micțiunilor, neînsoțită obligatoriu de creșterea volumului urinar pe 24 ore (poliurie). Frecvența normală a micțiunilor poate varia în funcție de o serie de factori printre care: vîrsta (nou-născutul are 1—2 micțiuni/24 ore în primele zile de viață, 6—8 la sfîrșitul primei săptămîni, 12—16 și chiar mai multe în primele 6 luni, datorită capacității reduse a vezicii față de cantitatea crescută de urină elaborată, adultul normal urinează de 5—6 ori/24 ore, iar după 50 de ani, nu rareori la bărbat și uneori și la femeie, are loc o micțiune nocturnă), alimentația, ingestia de lichide, pierderile de lichide electrolitice pe alte căi (efort fizic etc.), temperatura mediului ambiant etc. Micțiunile frecvente constituie un simptom frecvent atît în afecțiuni ale aparatului urinar superior și inferior, cît și în unele afecțiuni extraurinare. Polakiuria diurnă este declanșată de

obicei de eforturi fizice, mișcări, oboseală (dispărînd în repaus) și indică în special afecțiuni ale segmentului inferior al aparatului urinar (calculi vezicali etc.), polakiuria nocturnă sugerează existența unei patologii renale (insuficiență renală cronică) sau vasculare (hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă etc.), iar polakiuria diurnă și nocturnă, neinfluențată de repaus, se întîlnește în tbc vezical, tumorile vezicale și adenomul de prostată avansat etc. Polakiuria poate fi cu urini clare (tuberculoză, oxalurie, fosfaturie, acidurie, diabet, nefropatii cronice etc.), sau cu urini tulburi — piurie (cistite, inflamații ale segmentului inferior al aparatului urinar etc.).

Polakiuria recunoaște mai multe mecanisme patogenice, uneori izolate, alteori prezente în diverse combinații, printre care (15) (16) (17):

— reducerea capacității vezicale prezentă în: hipertonia musculaturii vezicale, inflamații vezicale (cistite, pericistite, pancistite), atrofia sau scleroza musculaturii vezicale, tumori pelvine care împiedică expansiunea vezicii etc.,

— stază vezicală în care capacitatea vezicii este diminuată datorită prezenței reziduiului: obstacole subvezicale în faza de decompensare a detrusorului,

— poliuria, de obicei pasageră, imediat postprandială, dependentă de alimentație și de cantitatea lichidelor ingerate; dispepsia gastrică și intes-

tinală, afecțiuni endocrine (diabet zaharat), afecțiuni renale medicale și chirurgicale etc.,

— disectazia colului vezical în care micțiunea este mai ușoară dacă volumul urinar nu a atins capacitatea vezicală fiziologică și de aceea bolnavul în mod voluntar urinează mai frecvent,

— iritabilitatea crescută a sfincterului neted vezical și a detrusorului datorită unor leziuni organice ale vezicii sau ale colului vezical, ale organelor din vecinătatea vezicii (juxta-sfincteriene), sau ale formațiunilor nervoase care inervează vezica: inflamații ale colului vezical, sau ale uretrei posterioare, adenom prostatic neoformații ale colului vezical, calcul uretral juxtavezical sau inclavat în uretra prostatică, modificări mari ale pH urinar (hiperaciditate), sau ale compoziției normale a urinei (cristale abundente de acid uric sau oxalați), carențe estrogenice (premenopauză), afecțiuni ale intestinului terminal (hemoroizi, coprostază etc.), tulburări funcționale ale organelor genitale interne feminine (menstruație, congestie pelvină, ante- sau retroflexie uterină, colpocel, inflamații sau tumori uterine sau anexiale), leziuni nervoase medulare (tabes), nevroză astenică etc.

Micțiunile rare

Micțiunile rare, în număr de 1—2/24 de ore, nu constituie un simptom prea frecvent în patologia urinară și se pot datora diminuării diurezei, dar și unor afecțiuni care măresc capacitatea vezicală sau/și alterează sensibilitatea vezicii: megavezică, megaureter cu orificiile uretero-vezicale incontinente, diverticuli vezicali congenitali sau dobândiți, lezarea inervației senzitive sau motorii a vezicii etc. În aceste diverse condiții bolnavul elimină printr-o singură micțiune o cantitate de urină care poate ajunge la 0,7—1 l (15, 16).

Micțiunile imperioase

Micțiunile imperioase sînt caracterizate prin imposibilitatea reținerii urinei atunci cînd apare senzația de micțiune. În timpul somnului bolnavii cu micțiuni imperioase urinează în pat, la fel ca și acei cu micțiuni involuntară nocturnă. Uneori bolnavul, după ce a pierdut o parte din urină, în continuare poate să rețină restul de urină, dar trebuie să evacueze vezica în timpul cel mai scurt, micțiunea imperioasă transformîndu-se de fapt într-o falsă incontinență.

Micțiunea imperioasă spontană sau declanșată de anumite condiții (efort, schimbări de poziție, senzații auditive de scurgere a apei etc.), este consecința dereglării funcției colului vezical, căreia i se adaugă ineficiența controlului cortical și a musculaturii voluntare de a opri micțiunea, datorită unor cauze:

— urinare: inflamațiile colului vezical sau ale uretrei posterioare, calculi vezicali, adenom de prostată și la femei cistopatie endocrină și uretro-cervicita vegetantă, sau

— extraurinare: nervoase (leziuni cerebromeningeale, scleroze difuze, leziuni medulare interesînd conul, denervări ale colului vezical etc.), sau digestive (dispepsii gastrice și intestinale, din cauza poliuriei postprandiale).

Micțiunea dureroasă

Micțiunea dureroasă, apărută ca un simptom izolat sau asociată altor simptome (piurie, leucociturie etc.), este întotdeauna patologică. În funcție de momentul apariției, micțiunea dureroasă poate fi:

— premicțională, declanșată cînd vezica este în stare de tensiune datorită scăderii capacității ei fiziologice, ca urmare a unor procese patologice



care afectează vezica direct sau indirect,

- inițială, generată de deschiderea dureroasă a colului vezical din cauza unui proces patologic disectaziant (adenom sau carcinom prostatic, hipertrofia colului vezical, uretrita posterioară cronică, bara interureterală etc.),

- terminală, datorată contracției dureroase a detrusorului în timpul expulziei ultimelor picături de urină (cistite acute, calculi vezicali etc.),

- totală, apărind ca urmare a unui reflux vezico-uretral determinat de contracția detrusorului (uretrite acute, mai ales gonococice, uretrocistite, polipi uretrali la femeie etc.),

- persistentă (continuând și post-micțional) în pericistite și miozite ale detrusorului.

Micțiunea dificilă (disuria)

Micțiunea dificilă (disuria) este caracterizată prin evacuarea urinei cu eforturi din partea bolnavului și se datorează unei asinergii funcționale între contracția detrusorului și relaxarea sfincterelor uretrale. În funcție de cauza determinantă se diferențiază mai multe tipuri:

- disurie prin disectazie cervicală interesând mucoasa, musculatura, țesutul conjunctiv, vascular și inervația (inflamații sau tumori ale mucoasei colului, hipertrofia sau hipotonia sfincterului, scleroza colului, procese patologice afectând vascularizația și/sau inervația colului și vezicii, infecții și tumori prostatice, afecțiuni ale istmului uterin etc.),

- disurie prin neconcordanța contracției detrusorului și deschiderea colului (achalazie), tulburare funcțională coexistind frecvent cu o malformație congenitală (megavezică etc.),

- disurie prin deficit de contracție a detrusorului, hipotonia detrusorului consecutivă unor procese pato-

logice nervoase (mielite, tabes, scleroze cerebrale sau periferice, rezecție sau amputație rectală), procese patologice vezicale (calculi și corpi străini intravezicali, tumori vezicale stenozante sau invadante etc.),

- disurie prin pierderea supleței și elasticității uretrei (stenoza meatusului, stricturi, corpi străini, tumori uretrale etc.).

În stadii evolutive inițiale, datorită hipertrofiei detrusorului, vezica se evacuează complet și bolnavul nu are manifestări clinice, ci doar modificări vizibile endoscopic — disurie compensată. După o anumită perioadă de timp contracția detrusorului devine ineficientă — disurie decompensată —, evacuarea vezicii se face incomplet, apare reziduul vezical și manifestări clinice (modificări ale jetului urinar, prelungirea duratei micțiunii, evacuarea vezicii în mai mulți timpi, apariția durerilor, bolnavul adoptă atitudini speciale pentru a favoriza micțiunea), se produc complicații (diverticuli vezicali dobândiți, reflux activ vezico-ureteral sau vezico-renal, hernii, prolaps rectal etc.).

Micțiunea incompletă

Micțiunea incompletă apare în cazuri patologice și constă în evacuarea parțială a vezicii datorită decompensării detrusorului, unui obstacol subvezical sau unei leziuni nervoase. În asemenea situații este vorba de asocierea a două stări în aparență contradictorii: posibilitatea de a urina și imposibilitatea de a evacua complet vezica (Guyon). Decompensarea detrusorului, precedată de o fază de hipertrofie, în care prin creșterea forței de contracție este învins obstacolul subvezical, permite ca la sfârșitul micțiunii să mai rămână o cantitate de urină în vezică. Atât timp cât reziduul vezical nu depășește capacitatea fiziologică vezicală (aproximativ 300 ml),

se vorbește de o retenție incompletă fără distensie, care poate fi acută, de scurtă durată, neînsoțită de leziuni grave ale aparatului urinar (cistită acută, prostatită, adenom de prostată inflamă, sau cronică, de la început sau succedind unei forme acute, însoțită de manifestări clinice moderate sau ușoare (adenom de prostată, scleroza colului vezical, bară interureterală sau cervicală etc.). Când reziduul depășește capacitatea fiziologică a vezicii se instalează distensia vezicală — retenție incompletă cu distensie —, care ulterior progresează ascendent, afectând căile urinare superioare și apoi determinând atrofia parenchimului renal, cu alterări consecutive ale funcțiilor renale și manifestări clinice evidente (15).

Retenția de urină

Retenția de urină este o tulburare caracterizată prin imposibilitatea evacuării voluntare a vezicii în totalitate sau doar în parte.

I. *Retenția urinară completă* se datorează unui obstacol situat sub vezical și se poate instala acut sau cronic, prima fiind un accident și cea de a doua o maladie (Paul Delbet):

a) Retenția acută completă apare brusc (uneori poate și dispărea brusc), fără tulburări micționale premonitoare, bolnavul cu toate eforturile pe care le depune nu mai poate să urineze și ca urmare se acumulează urină în vezica supradestinsă (glob vezical) și dacă nu se intervine la timp se ajunge la incontinență urinară prin „prea plin“, excepțional de rar la ruptura peretelui vezical, mai frecventă fiind evoluția spre o retenție cronică.

Retenția acută completă este uneori consecința afectării căilor urinare prin:

— traumatisme vezicale sau uretrale (rupturi, contuzii),

— compresii uretrale la nivelul regiunii cervicoprostatice (adenom periuretral, neoplasme de prostată, prostatită, chisturi și sifilis prostatic, boala colului etc.), în micul bazin (tumori pelvine benigne sau maligne: fibroame sau adenocarcinoame uterine etc.), la nivelul perineului (hematoame, abces periuretral etc.), sau la nivelul vaginului sau rectului (tamponamente, adenocarcinoame etc.),

— obstrucții uretrale prin corpi străini coboriți din vezică sau introduși prin uretră (calculi, stricturi uretrale inflamatorii sau traumatiche, fimoză, tumori uretrale și ale corpurilor spongioși, edeme inflamatorii prin uretrite acute etc.),

— afecțiuni renale (litiază, tuberculoză), pielite gravidice sau apărute „reflex“.

Alteori retenția acută completă este consecința unor afecțiuni cu sediul în afara sistemului urinar:

— afecțiuni cerebro-meningeale (histerie, neurastenie, apoplexie, comă, meningoencefalite, forme ataxo-adinamice ale unor boli infecțioase: febra tifoidă etc.),

— leziuni medulare (tumori, morbul Pott, boala Forbes, hematomie etc.),

— traumatisme ale coloanei vertebrale (fracturi, luxații) și ale bazinului, prin mecanism „reflex“, deci, chiar și în lipsa de leziuni ale căilor urinare,

— afecțiuni inflamatorii pelvine (pelvipertonite care au la bază abcese pelvine și infecții genitale la femei), sau perineale (hemoroizi, fistule anale etc.),

— consecințe ale unor intervenții chirurgicale perineale (dilatatie anală) sau pelvine, mai ales după rahianestezie.

b) Retenția cronică completă este definitivă, fiind consecința evoluției unei retenții acute complete sau etapa finală a unei retenții cronice incomplete (16). Acest tip de retenție

trebuie diferențiat de oligoanurie, în care bolnavul nu are senzația de micțiune, iar prin cateterism se scoate o cantitate mică de urină.

Cauzele retenției cronice complete sînt aceleași ca ale retenției acute, fiind constituite de obstacole pe căile urinifere inferioare sau compresii de vecinătate.

II. *Retenția urinară incompletă* constă în imposibilitatea evacuării complete a vezicii, la sfîrșitul micțiunii vezica conținînd încă o anumită cantitate de urină (reziduul vezical). Retenția incompletă poate fi fără distensie sau cu distensie vezicală și poate fi provocată de următoarele cauze:

— afecțiuni prostatice (adenom periuretral, tumori benigne și maligne ale prostatei și mult mai rar prostatite cronice sau calculi prostatici),

— afecțiuni vezicale (boala colului vezical congenitală sau dobîndită ca urmare a unor afecțiuni care modifică structural colul făcîndu-l rigid și hipertrofic); disectazia colului care constă într-un defect de deschidere a orificiului colului vezical consecutiv unor procese inflamatorii (cistita de col), proliferative (tumori de col, hipertrofia sfîncterului neted, scleroza colului etc.), lezării nervilor colului (radiculite, mielite, tumori medulare etc.), sau unor procese de vecinătate (afecțiuni prostatice de natură infecțioasă sau tumorală, afecțiuni ale istmului uterin: tumori sau chiar sarcina),

— afecțiuni uretrale (stricturi congenitale, traumatiche, inflamatorii, calculi și corpi străini care obstruează cronic uretra, tumori ale uretrei sau ale corpilor cavernoși, fimoze etc.),

— afecțiuni nervoase (a se vedea „Vezica neurogenă”).

Retenția de urină prelungită produce distensia ascendentă a căilor urinifere și o congestie intensă pasivă a întregului aparat urinar, condiții care favorizează apariția infecției ve-

zico-renale, mai ales cu ocazia cateterismelor. Evacuarea rapidă a urinii poate determina rupturi vasculare însoțite de hematurii uneori abundente, iar persistența retenției duce la leziuni renale bilaterale și în final la uremie.

Incontinența de urină

Incontinența de urină constă în scurgerea involuntară și inconstientă a urinii prin uretră (15), sub forma de picături succesive sau de jeturi intermitente (16) și trebuie diferențiată de incontinența uretrală, caracterizată prin scurgerea întîrziată a cîtorva picături de urină din uretră (nu din vezică), reprezentînd la bărbat un rest din coloana de urină ce nu s-a evacuat complet la sfîrșitul micțiunii, din cauza pierderii elasticității uretrei sau a unor stricturi, iar la femeie urina evacuată dintr-un diverticul suburetral, care s-a umplut în timpul micțiunii (17).

Cauzele multiple care pot provoca incontinența de urină pot fi grupate în două mari categorii (15):

a) Cauze extrarenale, care produc incontinența de urină fără leziuni organice ale căilor urinifere:

— afecțiuni nervoase cerebrale, medulare sau meningeale (epilepsie, paraplegie, tabes, traumatisme și tumori medulare sau ale nervilor rușinoși, briede fibroase cuprinzînd meningele în cazul unei spine bifide oculte la copii și adolescenți etc.),

— afecțiuni psihice (histerie, în special la copii, unele neurastenii etc.),

— disfuncții endocrine (hiperfoliculinemie, insuficiență hipofizară, paratiroidiană sau tiroidiană, adenom suprarenalian etc.),

— enuresisul, pierderea involuntară de urină la copil în timpul somnului, avînd uneori substrat organic, alteori fiind datorat unor cauze psihice și în sfîrșit, alte ori neputînd să

i se deceleze nici o cauză (enuresis esențial).

b) Cauze urinare, care produc incontinența de urină datorită unor leziuni organice ale căilor urinare:

- leziuni ale sistemului sfincteri-an: traumatisme mecanice, plăgi penetrante, traumatisme operatorii (rezeccii endoscopice uretrale, adenomectomii, prostatectomii, uretrotomii interne la bărbați și operații perineale la femei), absența congenitală a sfincterului;

- afecțiuni uretrale (tumori uretrale, inflamații de *verum montanum*, calculi sau corpi străini inclavați în uretra posterioară etc.);

- afecțiuni vezicale (cistite avansate, cistite tuberculoase, litiază, corpi străini intravezicali, polipi, neoplasme etc.);

- afecțiuni renale și ale căilor urinare superioare (mai ales tuberculoză și rar nefrite).

Se pot diferenția 2 categorii de incontinență urinară:

1. Incontinența adevărată constă în incapacitatea vezicii de a menține urina, vezica fiind în permanență goală sau conținând o mică cantitate de urină, deoarece urina se scurge cu picătura de îndată ce a ajuns în vezică. Acest tip de incontinență urinară poate fi consecința mai multor mecanisme și anume:

- pierderea totală a capacității vezicale de conținere, datorată unor procese inflamatorii (cistite), vezica iritată expulzând rapid în uretră cantitățile de urină ejaculate prin uretere;

- defecte structurale vezicale congenitale (extrofia vezicală) sau dobândite (fistulă vezico-vaginală);

- incapacitatea funcțională a sfincterelor uretrei fie congenitală (epispadias), fie dobândită (lezarea integrității sfincteriene prin intervenții chirurgicale: uretrotomie internă, prostatectomie perineală, rezecție endoscopică, prostatectomie transvezicală etc., sau prin diverse procese

patologice: tuberculoza colului vezical sau a prostatei, afecțiuni tumorale ale colului etc.);

- obstacole în contracția eficientă a sfincterelor uretrale (calculi voluminoși vezicali sau prostatici, corpi străini intravezicali etc.);

- hipotonia sau atonia sfincterelor (afecțiuni ale sistemului nervos central sau periferic);

- anomalii de implantare a ureterelor în uretra dorsală sau vulvă.

2. Incontinența falsă (paradoxală sau prin regurgitare) este caracterizată prin pierderi de urină, cu vezica permanent umplută la maximum și se poate prezenta sub două forme și anume:

- micțiunea inconștientă în care, din cauza supradistensiei vezicale, scurgerea de urină se face sub formă de picături sau de jet intermitent, prin regurgitare, fără ca bolnavul să simtă nevoia de a urina; această incontinență este de fapt rezultatul a doi factori paradoxali: retenția cronică cu supradistensie prin obstacol pe căile excretoare (adenom sau adenocarcinom de prostată, boala colului vezical, stricturi uretrale etc.), urina exercitând o presiune atât de mare asupra sfincterelor încât determină incontinență temporară sau permanentă și absența controlului cortical (micțiune automată);

- micțiunea involuntară, în care bolnavul în stare de veghe sau în somn resimte necesitatea imperioasă de a urina pe care nu o poate inhiba și ca urmare urina se scurge involuntar, dar conștient, parțial sau în totalitate. Tipul cel mai frecvent întâlnit de micțiune involuntară este enuresisul, în care scurgerea urinei se face în jet sub forma unei micțiuni propriuzise, nicideată sub formă de picături, mai ales noaptea (enuresis nocturn), dar uneori și ziua (enuresis diurn), putându-se repeta în fiecare noapte și chiar de mai multe ori pe noapte, sau apărind intermitent. Patogenia

enuresisului este încă neprecizată deși s-au emis numeroase ipoteze, printre care menționăm: întârziere în dezvoltarea și funcționarea sfincterului striat sau a centrilor medulari, iritabilitatea crescută a vezicii prin anestezia mucoasei uretrei dorsale, hiperexcitabilitatea simpaticului sacrat, vise micționale etc. Etiologia enuresisului este uneori necunoscută (enuresis esențial), alteori este incertă (epilepsie, histerie, epispadias, hipospadias, fimoză congenitală, aderențe clitoridiene, stenoza meatului, strictură congenitală a uretrei, polipi ai uretrei posterioare, calculoză vezicală, pielonefrită, modificări ale pH urinar,

denutriție, vegetații adenoide nasofaringiene, tulburări endocrine, spina bifida și alte malformații lombo-sacrate, vulvovaginite, prolaps rectal, fisuri anale, oxiuriază etc.).

Incontinența falsă mai poate prezenta și alte varietăți printre care: micțiunea involuntară incompletă (paralizia sfincterelor și mușchiului vezical), micțiunea involuntară completă (cistite, congestii ale colului vezical), micțiunea involuntară diurnă (ortostatism, eforturi de tuse, strănut, ris etc.), micțiunea involuntară nocturnă (histerie, epilepsie și focare epileptogene etc.).

Modificările volumului urinar (poliuria și oligoanuria)

Volumul urinar variază în funcție de numeroși factori normali sau patologici.

Dintre factorii fiziologici menționăm în primul rând vârsta. Nou-născutul de o zi elimină în medie 17 ml urină, cel de două zile 34 ml/24 ore (9), iar prematurul are o diureză mai redusă comparativ cu nou-născutul la termen. La copiii între 6 și 10 ani diureza medie zilnică a fost de 459 ml la băieți și 274 ml la fetițe, iar între 10 și 14 ani de 604 ml și, respectiv, 441 ml (15). Raportată la greutate diureza este mult mai mare la copii decât la adulți, din cauza imaturității mecanismelor de concentrare a urinei. Volumul urinar mediu zilnic al adulților este de 1 360 ml la bărbați și 1 130 ml la femei (25), sau 0,6—1,2 ml/min sau 20 ml/kg greutate/24 ore (16). La bătrâni diureza scade progresiv, ca urmare a diminuării numărului de nefroni activi, la un lot în vârstă de peste 90 de ani volumul urinar mediu pe zi a fost de 853 ml (9).

Diureza zilnică variază în limite largi în funcție de: cantitatea și conținutul ionic al lichidelor ingerate,

regimul alimentar (excesul de proteine mărește diureza din cauza cantităților crescute de uree care trebuie eliminate, iar excesul de glucide scade diureza), temperatura mediului ambiant și efortul fizic influențează diureza prin variațiile cantitative ale secreției sudorale — cale accesorie de excreție hidro-electrolitică. Obişnuit prin urină se elimină 40—60% din cantitatea totală de apă ingerată, existind o relație de proporționalitate inversă între pierderile de lichide renale și cele extrarenale. S-a descris și un bioritm circadian, absent la gravide, diureza maximă fiind în jurul prânzului și cea minimă între orele 2—4 dimineața, de aceea diureza nocturnă reprezintă doar un sfert din cea totală.

Diureza zilnică a unui adult normal variază între un minim de 500 ml — diureză obligatorie pentru eliminarea produsilor de catabolism ai unui organism în echilibru metabolic — și un maximum de 2 000 ml, cantitatea de apă peste diureza minimă constituind fracțiunea ajustabilă, care variază în funcție de necesitățile men-

ținerii homeostaziei hidro-electrolitice. Numeroase stări patologice se însoțesc de modificări cantitative ale diurezei, ca urmare a tulburării funcției de diluție și concentrare a urinei.

Datele de fiziologie a echilibrului hidro-electrolitic (a se vedea capitolul „Funcțiile renale în menținerea volumului și osmolarității lichidelor organismului”) au precizat că reglarea diurezei este efectuată de către un mecanism fizic, reprezentat de schimburile hidro-saline prin contracurent și un mecanism hormonal, în care rolul principal este deținut de ADH, ale cărui variații cantitative adaptează diureza la starea echilibrului hidro-salin al organismului. Modificările volumului urinar în diverse condiții patologice sînt consecința alterării acestor două mecanisme fundamentale de reglare (9).

Poliuria

Poliuria — creșterea volumului urinar zilnic peste 2 000 ml — este expresia incapacității de a concentra maximal urina. Creșterea volumului urinar zilnic poate varia între 2 000 — 6 000 ml (poliurie medie) și 6 000 — 15 000 ml (poliurie gravă) și poate fi consecința diminuării sau a ineficienței ADH, sau a unor variate condiții care alterează mecanismele de concentrare contracurent.

Diabetul insipid este caracterizat prin scăderea absolută sau relativă a ADH din circulație, ca urmare a alterării funcționale sau anatomice a sistemului supraoptico-retrohipofizar prin: traumatisme craniene, intervenții chirurgicale în regiunea infundibulară sau secționarea înaltă a tijei pituitare, tumori primare ale structurilor hipotalamice sau metastaze neoplazice și, mult mai rar, prin leziuni inflamatorii locale (encefalite virale, tuberculoză, sarcoidoză, granulom eozinofil etc.), leziuni degenerative (scleroză tuberoasă, boală

Tay-Sachs, atrofii de etiologie necunoscută), leziuni vasculare (ateroscleroză, sindrom Sheehan) etc., iar în aproape jumătate din cazuri nu i se cunoaște cauza — diabet insipid idiopatic. Consecutiv diminuării sau absenței ADH circulant diureza crește, putînd ajunge la peste 15 l/24 ore, urina avînd osmolalitate între 50 și 200 mOsm/kg și greutate specifică între 1 001 și 1 005.

Polidipsia psihogenă este o afecțiune care seamănă cu diabetul insipid prin poliurie, polidipsie și nivel scăzut al ADH circulant și de aceea uneori creează dificultăți diagnostice. Dar, în timp ce în diabetul insipid scăderea ADH este consecința alterării funcționale sau structurale a sistemului supraoptico-retrohipofizar, în polidipsia psihogenă descărcările de ADH sînt inhibitate ca urmare a hipoosmolalității lichidelor organismului datorită ingestiei crescute de apă. Afecțiunea este mai frecventă la femei și de cele mai multe ori a fost precedată de o psihopatie. Hipoosmolalitatea este rareori severă, deoarece de obicei ingestia de lichide nu depășește capacitatea renală de a le elimina.

Diabetul insipid nefrogen este o afecțiune congenitală extrem de rară, predominantă la sexul masculin, ceea ce sugerează o transmitere legată de sex, caracterizată prin neresponsivitate renală atît la ADH circulant, a cărui concentrație este crescută, cît și la perfuzii de ADH exogen. Mecanismul neresponsivității este încă necunoscut, dar demonstrarea producerii insuficiente de cAMP — mediator celular secund al ADH — sugerează existența unui defect enzimatic congenital al sistemului adenilatciclază — cAMP.

Depleția de K^+ și hipokaliemia de diverse cauze (diaree cronică, hiperaldosteronism primar, abuz de diuretice etc.) se însoțesc de poliurie ușoară, prin scăderea capacității de concentrare a urinei. Atribuită ini-



tial setei crescute sau alterării temporare a secreției de ADH, poliuria prin depleții potasice se datorează scăderii tonicității medularei renale de cauze încă necunoscute. Defectul capacității de concentrare este reversibil în 1–3 luni după refacerea capitalului de K^+ al organismului.

Hipercalcemia, indiferent de cauza ei (hiperparatiroidism, hipertiroidism, sindromul băutorilor de lapte, intoxicația cu vitamină D, sarcoidoză, boala Addison, neoplasme etc.), provoacă o poliurie ușoară, atribuită, cel puțin parțial, scăderii ratei filtrării glomerulare, din cauza depunerilor de calciu în interstițiul medularei și distrugerii glomerulilor juxtamedulari. Dar la reducerea capacității de concentrare probabil că mai contribuie și scăderea tonicității medularei renale și diminuarea permeabilității nefronului distal pentru apă. Defectul de concentrare este corectabil de obicei în câteva zile după readucerea calcemiei la normal.

Diureza osmotică este produsă prin prezența în urină a unor cantități ridicate de substanțe osmotice active, care diminuează, corespunzător concentrației lor, capacitatea de concentrare a urinii. Acesta este mecanismul unor diuretice (a se vedea capitolul respectiv); al poliuriei diabetice și al poliuriei celor cu o dietă bogată în proteine. Insuficiența renală cronică în stadiul compensat se însoțește de asemenea de poliurie, obișnuit de 2,5–3 l pe zi, puțin influențată de restricția de lichide și nerespectând bioritmul nictemeral. Această poliurie are un mecanism de producere complex, fiind datorată creșterii ratei filtrării glomerulare și a sarcinii de uree (diureză osmotică) pe fiecare nefron restant, dar și unui defect al reabsorbției apei, consecutiv scăderii responsivității de ADH, determinată probabil de alterările metabolismului calciului (a se vedea „Insuficiența renală cronică”).

Siclemia (anemia drepanocitară) se însoțește curent de scăderea capacității de concentrare a urinii, datorată ocluziei vaselor drepte ale medularei renale prin siclizarea eritrocitară, având ca urmare scăderea tonicității medulare. Acest mecanism este demonstrat de studiile microradiografice, care au arătat absența aproape completă a vaselor drepte și ischemia severă a medularei la pacienții cu siclemie.

Amiloidoza renală se complică rareori cu poliurie moderată (3–6 l/24 ore) și neresponsivitate la ADH exogen, probabil din cauză că „straturile” de amiloid din jurul tubilor colectorii inhibă retrodifuziunea pasivă a apei în interstițiul medular hipertonic.

Sindromul Sjögren provoacă multiple defecte tubulare, care se manifestă prin poliurie, aminoacidurie, fosfaturie, pierderi de K^+ și acidoză tubulară renală. Aceste defecte se datorează probabil microgranuloamelor și infiltrării interstițiale cu limfocite.

Sindromul Fanconi se însoțește de asemenea de poliurie și polidipsie, poate datorită asocierii frecvente cu depleția potasică.

Reluarea diurezei după înlăturarea unei obstrucții a tractului urinar și după transplant renal este urmată de o perioadă de poliurie de durată variabilă, explicată atât prin creșterea sarcinii de sodiu și uree, cât și prin leziuni tubulare care scad responsivitatea la ADH.

Se mai observă poliurii în diverse afecțiuni cronice printre care: hipertensiune, ciroze, malnutriție și anorexie nervoasă, bacteriurie și pielonefrite, hidronefroză, nefrită de radiații, după anumite droguri (carbonat de litiu, amfotericină B, metoxifluran etc.), precum și în perioada de convalescență a unor nefrite acute, cu sau fără edeme și a unor boli infecțioase (pneumonie, hepatită virală etc.). Mecanismele de producere ale acestor poliurii sînt variate.

Oliguria și anuria

Oliguria și anuria — scăderi ale volumului urinar zilnic sub 1 000 ml și, respectiv, sub 100 ml — sînt expresia incapacității de a dilua maximal urina, instalată ca urmare a acțiunii, separate sau în diverse combinații, a unor variate cauze. Mai rar oligoanuria este consecința excesului de ADH și obișnuit apare ca rezultat al alterării mecanismelor de diluție a urinei.

Excesul de ADH este în anumite condiții rezultatul stimulării mecanismelor fiziologice de control al secreției (hipovolemie și/sau creșterea osmolalității lichidelor extracelulare), de exemplu: după intervenții chirurgicale și traume severe, arsuri întinse și, în general, după orice agresiune severă, precum și în perioada de constituire a edemelor sistemice (cardiace, hepatice, nefrotice). S-a descris însă și un sindrom de hipersecreție inadecvată de ADH, deci nedeclanșat prin stimularea mecanismelor fiziologice care mențin homeostazia volumului și conicității lichidelor organismului. Acest sindrom a fost inițial descris în asociere cu tumori și afecțiuni pulmonare și cerebrale (carcinom bronhogen, pneumonii bacteriene și virale, tumori și abcese cerebrale, traumatisme cerebrale, hematoame subdurale, tromboze cerebrale, meningite tuberculoase și purulente etc.), iar ulterior a fost observat însoțind diverse alte neoplazii (digestive etc.) și variate afecțiuni (porfirie acută intermitentă, mixedem, aspergiloză pulmonară, disritmia cerebrală etc.), în toate aceste condiții avînd loc descărcări de ADH, sau de substanțe asemănătoare acestuia, din țesuturile afectate (descărcări ectopice). Administrarea unor droguri poate provoca de asemenea descărcări inadecvate de ADH (barbituricele și morfina, anestezicele generale, diureticele, clorpropamida etc.), ca și leziunile irita-

tive directe ale nucleilor supraoptici (encefalită lupică, stimulare persistentă a căilor durerii sau a receptorilor de distensie din cordul drept la comatoși și la paralizați care zac culcați pe spate etc.). În sindromul de descărcare inadecvată de ADH (Barter-Schwartz), ca de altfel și în cazul descărcărilor hormonului consecutive stimulării directe sau reflexe a sistemului supraoptic-retrohipofizar, se produce hipoosmolalitatea lichidelor extracelulare, eliminarea unei urine mai concentrate decît ar fi justificat de baza gradului de tonicitate a lichidelor organismului și pierderi urinare de NaCl, avînd ca rezultat expansiunea volumului lichidelor extracelulare și hiponatremie (hiperhidratare hipotonă). Pierderile urinare de Na^+ sînt consecința scăderii reabsorbției tubulare a ionului din cauza expansiunii volumului lichidelor extracelulare și se însoțesc de pierderi de K^+ și hipokaliemie, mai ales în cazul unor hipoosmolalități severe (concentrația Na^+ seric sub 110 mEq/l). Studiile efectuate asupra descărcărilor inadecvate de ADH după administrare de diuretice sugerează că hiponatremia ar fi consecința pierderilor de K^+ , ionul Na intrînd în celule în schimbul K^+ , ceea ce ar avea ca urmare descărcarea de ADH.

Diminuarea RFG, care este caracteristică pentru oricare nefropatie cronică, se însoțește de scăderea capacității de a excreta apă și, ca urmare, la pacienții oligurici se produce hiperhidratare, hiponatremie și chiar convulsii. Cu toate acestea capacitatea de diluție a urinei poate să se mențină aproape normală la pacienții cu insuficiență renală cronică și să se mențină echilibrul hidric, deși RFG este foarte scăzută, atît timp cît nu se face o încărcare inadecvată cu lichide.

Reabsorbția crescută proximală de Na^+ , cu scăderea consecutivă a ultrafiltratului în segmentele de diluție ale nefronului, este o altă cauză a oligo-

anuriei. S-a arătat că rinichiul poate produce o urină mai concentrată decât plasma (300—350 mOsm/kg) în absența ADH, dacă este redusă livrarea de ultrafiltrat glomerular în segmentele distale ale nefronului, prin scăderea profundă a fluxului sanguin renal și, consecutiv, a RFG; de asemenea, s-a demonstrat atât la șobolani cu diabet insipid hipotalamic ereditar cât și la oameni cu diabet insipid primar, că se poate excreta urină mai concentrată decât plasma în condiții de hipovolemie, deoarece depleția volumului lichidelor extracelulare reduce livrarea de ultrafiltrat segmentelor de diluție, prin creșterea reabsorbției proximale. Tubii distali și colectori își mențin o oarecare permeabilitate pentru apă și în absența ADH și, ca urmare, fluxul urinar lent prin aceste segmente ale nefronului permite retrodifuziunea apei în interstițiul hipertonic al medularei și de aceea urina excretată nu este atât de diluată cât ar trebui să fie pe baza gradului tonicității sistemice. Asemenea reabsorbții crescute de Na^+ în tubul proximal, cu scăderea livrării ultrafiltratului în ansa Henle, sînt cauza hiponatremiei care însoțește deplețiile importante de volum, precum și a scăderii volumului sanguin efectiv circulant din stările edematoase (insuficiența cardiacă congestivă, ciroză, sindrom nefrotic).

Insuficiența corticosuprarenaliană produce un defect de diluție a urinei și frecvent hiponatremie. Cercetările efectuate la șobolani cu diabet insipid adrenalectomizați au demonstrat de asemenea incapacitatea de a dilua maximal urina și, deoarece la aceste animale există o deficiență a producerii de ADH activ, s-a tras concluzia că ADH nu este esențial pentru inhibarea diurezei maxime în insuficiența adrenală. La cîinii adrenalectomizați clearance-ul apei libere și capacitatea de diluție urinară sînt normale pînă

la 4 zile după administrarea unor mari cantități de NaCl, iar dacă se determină depleție de apă și sare capacitatea de diluție este definitiv pierdută, ceea ce dovedește că în insuficiența adrenală defectul de concentrare este datorat apei și sării și nu deficienței specifice hormonale. În schimb, la pacienții cu deficit cronic de glucocorticoizi prin hipopituitarism anterior, hidroclorizonul, dar și etanolul, ameliorează capacitatea de diluție urinară și de aceea s-a tras concluzia că, în aceste condiții, defectul de diluție urinară este datorat în parte și secreției insuficiente de ADH.

Anumite droguri exercită de asemenea efecte antidiuretice prin creșterea sensibilității tubilor la ADH, prin potențarea efectului tubular al ADH sau prin stimularea descărcărilor retrohipofizare de ADH. Clorpropamida, un agent hipoglicemiant larg utilizat, produce antidiureză, cel puțin parțial, prin creșterea responsivității tubilor renali la ADH circulant, nefiind activ la pacienți cu diabet insipid nefrogen sau la șobolani în absența totală a ADH, dar și prin potențarea acțiunii ADH de creștere a permeabilității tubulare pentru apă. Efecte antidiuretice exercită o serie de alte droguri printre care: ocitocina, asemănătoare structural cu ADH, care produce retenție trecătoare de apă la gravide, morfina, barbituricele, anestezicele generale și agenții β -adrenergici (izoproterenol) prin stimularea descărcărilor de ADH etc.

Oligoanuriile pot fi produse prin cauze secretoare și sînt, la rîndul lor, extrarenale (insuficiența cardiacă, pierderi de lichide electrolitice prin diaree, vărsături, laxative, transpirații abundente etc., situații în care urina este foarte concentrată și bogată în substanțe dizolvate), sau renale (nefropatii acute, stadiul decompensat al insuficienței renale cronice etc. situații în care urina este hipotonă), precum

și prin cauze excretoare, printr-un obstacol mecanic pe căile urinare (calcul pe conduct unic, tumori prostate,

tice, fibroză retroperitoneală, tumori pelvine etc.) (a se vedea „Insuficiența renală acută“).

Proteinuria

Prezența în urină a unor cantități crescute de proteine este un simptom obișnuit în nefropatii, rareori afecțiunile renale evoluind fără pierderi urinare de proteine, ca simptom inițial sau chiar unic. De aceea precizarea aspectelor cantitative și calitative ale proteinuriei constituie o metodă prețioasă atât pentru diagnosticul cât și pentru urmărirea evoluției nefropatiilor. Dar proteinuria nu este patognomonică bolilor renale, ci poate fi întâlnită, sub formă intermitentă sau permanentă, într-o serie variată de afecțiuni extrarenale care afectează în cursul evoluției lor și rinichiul, în afecțiuni caracterizate prin hemoragii și/sau infecții ale tractului urinar, precum și în cadrul unor anomalii ale adaptării hemodinamicii renale.

Membrana glomerulară nu este total impermeabilă pentru proteinele plasmatice, la ciine lichidul din tubii proximali conținând 2,5—5,0 mg proteine/100 ml (8). Pe baza cercetărilor experimentale se admite că la om zilnic filtrează glomerular 5—30 g proteine plasmatice (21), în special proteine cu greutate moleculară mică, ce vor fi apoi reabsorbite în segmentul proximal și, într-o măsură mai redusă, în segmentul distal al nefronului, astfel încât în urina definitivă se va elimina doar aproximativ 1% din totalul proteinelor filtrate. Reabsorbția proteinelor din ultrafiltratul glomerular se face prin pinocitoză (11) și pare a fi selectivă, unele proteine reabsorbându-se aproape total (albumina), altele parțial (lizozimul) și altele deloc (amilaza). Capacitatea de reabsorbție tubulară a proteinelor nu este încă precis determinată, dar probabil că depășește doar cu puțin sarcina filtrată. Dacă se

admite că în condiții fiziologice cantitatea de albumină din ultrafiltratul glomerular este de 10—20 mg/l, atunci tubii reabsorb zilnic între 1,8 și 3,6 g albumină. Proteinele reabsorbite apar în celulele tubulare sub forma unor picături hialine, atât în condiții fiziologice cât mai ales în nefropatiile caracterizate prin creșterea permeabilității membranei filtrante glomerulare.

Cercetările asupra mecanismelor filtrării glomerulare, în special cele bazate pe *clearance*-ul unor polimeri macromoleculari inerti (dextrani și polivinilpirolidon) cu greutăți moleculare variabile, au evidențiat o reducere bruscă a *clearance*-ului cu creșterea dimensiunilor moleculare, *clearance*-ul scăzând de la 95% din RFG la 5% odată cu creșterea dimensiunilor de la 25 la 50 Å. Pornindu-se de la premiza că membrana bazală glomerulară, principala structură de care depinde filtrarea macromoleculelor, ar avea o structură poroasă cu pori de dimensiuni egale cuprinși între 35—96 Å, s-a ajuns la concluzia că rinichiul ar avea un „prag“ care corespunde greutății moleculare de 90 000. Dar aceste rezultate nu pot fi transpuse la permeabilitatea glomerulară pentru proteine, deoarece polimerii străbat atât membranele naturale cât și pe cele semipermeabile mai rapid decât proteinele serice, probabil din cauza diferențelor dintre anumite caracteristici moleculare (încărcătură electrică, sferă de hidratare, structură terțiară etc.) și membrana bazală glomerulară nu s-a dovedit a avea pori ci constă într-un gel hidratat. Dealtfel și între diversele fracțiuni proteice plasmatice există diferențe de filtrare, datorate altor

factori în afara greutății moleculare. Astfel hemoglobina (greutate moleculară 64 500) se elimină rapid în urină dacă se află liberă în plasmă, în timp ce albumina (greutate moleculară 65 000) filtrează doar într-o măsură foarte redusă, iar alte fracțiuni proteice plasmatică cu moleculă mai mică și care au concentrații destul de mari (orosomucoidul greutate moleculară 40 000, concentrație 1 g/l și α_1 -antitripsina greutate moleculară 45 000, concentrație 2,5 g/l) nu ajung în condiții fiziologice în urină. Aceste constatări au stat la baza unor studii largi care au adus o serie de precizări asupra mecanismelor care controlează filtrarea glomerulară și funcțiile tubulare, reglind excreția proteinelor în urină (a se vedea și capitolele respective).

Proteinuria apare atunci când este depășită capacitatea tubulară de reabsorbție a proteinelor din ultrafiltrat, ca urmare a creșterii ratei filtrării lor din cauza lezării glomerulare (glomerulonefrite, sindrom nefrotic etc.), sau când aceste mecanisme tubulare de transport sînt blocate consecutiv eliminărilor urinare crescute de hemoglobină, albumină, aminoacizi etc. sau sînt lezate (intoxicații cu săruri de Pb, Hg, Ur, Cu etc.).

Clasificarea proteinuriilor

Proteinuriile pot fi clasificate pe baza mecanismului lor de producere în: prerenale, renale și postrenale (tabelul VIII).

Proteinuriile prerenale

Proteinuriile prerenale, extrarenale, sau prin prea plin (*overflow proteinuria*), sînt caracterizate prin pierderi urinare de proteine cu greutate moleculară mică, filtratul glomerular și tubul renal fiind normale. Se pot diferenția două tipuri de proteinurii prerenale:

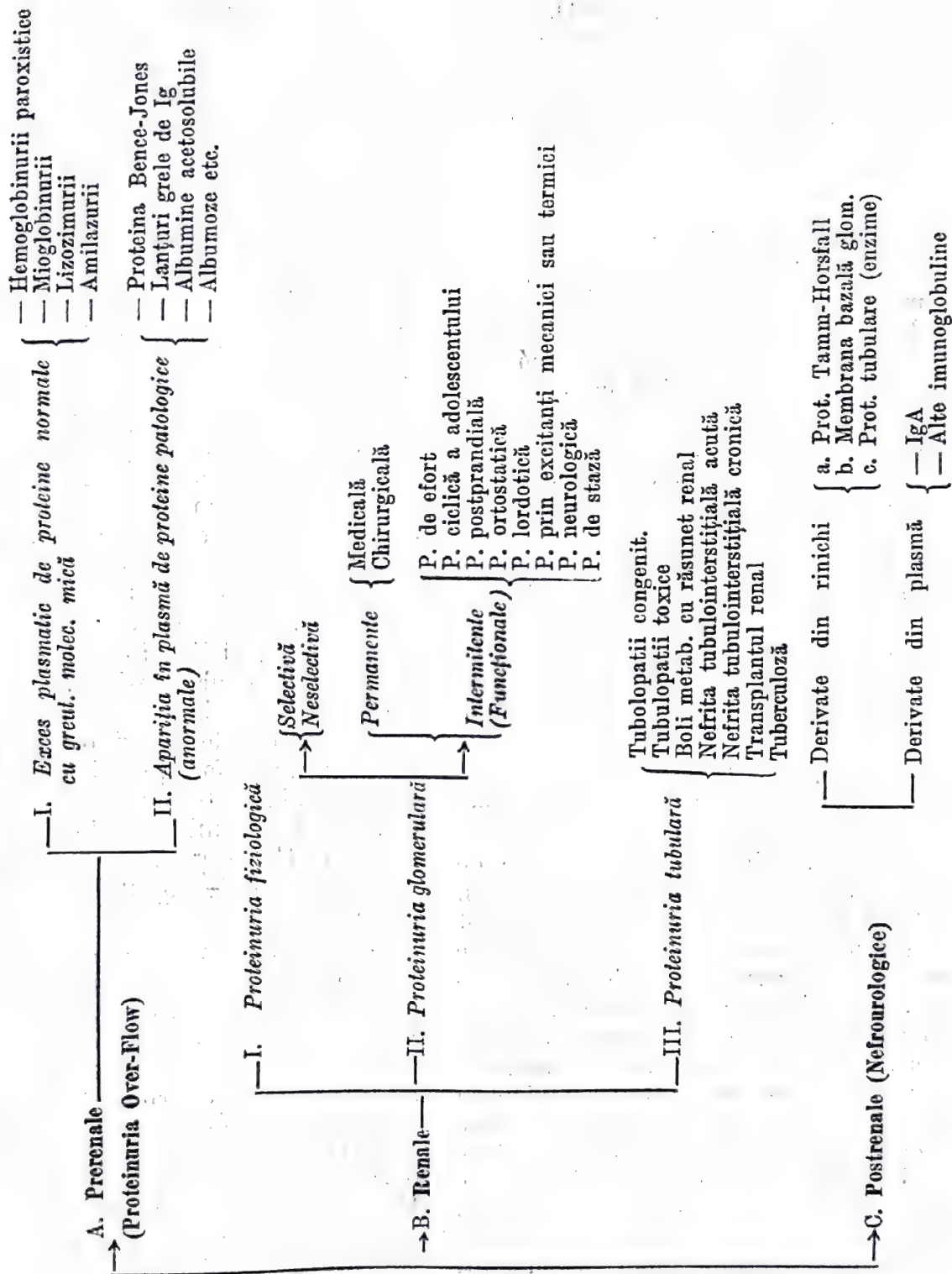
— Proteinuriile datorate prezenței în plasmă a unui exces de proteine cu

greutate moleculară redusă, în mod normal absente sau prezente în urină doar în concentrații foarte mici, a căror concentrație urinară crește atunci cînd sarcina filtrată depășește capacitatea de reabsorbție tubulară. Asemenea situații sînt observate în numeroase circumstanțe printre care: hemoglobinurii paroxistice (nocturnă, la rece, de marș), hemolize intravasculare masive, mioglobinurii (distrugeri musculare întinse), eliminări de α -globuline rezultate din țesuturi distruse (arsuri, traumatisme, intervenții chirurgicale, neoplazii), lizozimurii (leucoze), amilazurii (pancreatite) etc. Dar și alte proteine plasmatică normale pot fi prezente în urina definitivă fără afectări glomerulare, dacă concentrația lor crește foarte mult (perfuzii mari de plasmă).

— Proteinurii datorate prezenței în plasmă a unor proteine anormale (patologice), exemplul cel mai cunoscut fiind reprezentat de proteina Bence-Jones, o globulină cu moleculă mică ce precipită în soluții acide la temperaturi între 40—60° și de obicei se redizolvă la fierbere, constituită din fragmente de imunoglobuline (lanțuri ușoare λ sau K), prezentă în plasmă în diverse afecțiuni de sistem (mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenström, gamapatiile monoclonale benigne, boala Hodgkin, reticulendoteliomul, reticulosarcomul etc.). Datorită variației dimensiunilor și gradului lor de polimerizare *clearance*-ul transglomerular al acestor proteine are mari variații, de la valori inferioare *clearance*-ului albuminelor pînă la 80% din rata filtrării glomerulare. S-au descris și pierderi urinare de lanțuri grele anormale (boala Franklin), dar acestea apar mai frecvent în condițiile existenței de leziuni glomerulare.

În grupul proteinelor anormale care trec printr-un filtru glomerular normal trebuie incluse și proteinuriile acetosolubile (hepatopatii, vicii alimen-

CLASIFICAREA PROTEINURIILOR



tare, regim lactat exagerat), albumozele (boli febrile, afecțiuni gastro-enterohepatice), proteinuriile de origine digestivă (insuficiența secretorie digestivă) și cele din cursul seroterapiei.

Proteinuriile renale

Proteinuriile renale cuprind proteinurii fiziologice și patologice.

I. Proteinuriile fiziologice constau în eliminarea a 50—100 mg/24 ore (8—10 mg/100 ml urină la o diureză de 1 000—1 500 ml/24 ore, 5 ml/oră sau 0,04—0,08 ml/min), cantități care pentru a putea fi evidențiate este necesar ca urina să fie concentrată de 100—200 de ori. Electroforeza proteinelor urinare a arătat că, în timp ce în ser raportul albumine/globuline este de 1,5, în urină raportul devine 5,1, cu toate că ar trebui să predomin albuminele, care au greutate moleculară mai mică și deci pot străbate mai ușor filtrul glomerular. Diferitele fracțiuni proteice eliminate în urină în condiții fiziologice au origine plasmatică sau urinară.

— Proteinuriile urinare de origine plasmatică reprezintă 2/3—3/4 din totalul proteinuriei fiziologice și pot fi grupate în raport de dimensiunile moleculare, greutatea moleculară, sarcina electrică etc. Pe baza greutății moleculare se pot diferenția 3 categorii: proteine cu greutate moleculară mai mare de 90 000, proteine cu greutate moleculară cuprinsă între 90 000 și 40 000 și proteine cu greutate moleculară sub 40 000. Proteinele plasmatice cu greutate moleculară mai mare de 90 000 sînt absente din urină, sau se găsesc doar în cantități minime. Astfel IgM și β_2 -lipoproteina nu au fost identificate în urină, α_2 -macroglobulina se găsește ca urme, iar fibrinogenul este prezent în concentrații foarte mici și este degradat. În schimb, în urină se găsește IgG în concentrații relativ mari (3,2 mg/24

ore), clearance-ul său fiind apropiat de cel al albuminei, datorită fie producerii locale a imunoglobulinei, fie formării ei din lanțurile peptidice filtrate glomerular, fie reabsorbției scăzute în tubii proximali. Dintre proteinele cu greutate moleculară între 90 000 și 40 000 menționăm albumina, care se elimină zilnic în cantitate medie de 10 mg. Proteinele cu greutate moleculară sub 40 000, deși se găsesc în concentrații mici în plasmă, constituie o parte importantă a proteinuriei fiziologice. Din această categorie menționăm: α_2 -microglobulina, β_2 -microglobulina, lanțurile ușoare ale imunoglobulinelor, fragmentele Fc și post- γ -proteina. În sfîrșit, în urina normală se excretă și proteine cu activitate enzimatică, deoarece avînd o moleculă mică pot străbate liber filtrul glomerular (lactatdehidrogenaza, în special izoenzimele, I, II, IV și V, amilaza, uropepsina și uropepsinogenul, tripsina, adenilatkinaza, aminopeptidazele, lizozimul etc.), precum și hormoni proteici, printre care insulina (greutate moleculară 5 734), hormonii gonadotropi pituitari (FSH — greutate moleculară 31 000 și LH — greutate moleculară 26 000).

— Proteinele urinare care nu provin din sînge sînt secretate de nefron, la bărbat și de glandele sexuale anexe (prostată, vezicule seminale), sau sînt secretate specific din plasmă sau, în sfîrșit, rezultă prin catabolismul și pierderea proteinelor structurale renale. Din prima categorie cea mai importantă este glicoproteina Tamm-Horsfall (uromucoid), cu greutate moleculară peste 100 000 și structură filamentoasă, un amestec de doi polimeri, unul cu constantă de sedimentare 29 S, celălalt cu 65 S și greutate moleculară de $7 \cdot 10^6$ și, respectiv, $281 \cdot 10^6$. Pe baza studiilor de imunofluorescență s-a stabilit că uromucoidul este produs de celulele ramurii ascendente a ansei Henle și ale tubului contort

distal, dar cu un antiser specific au fost evidențiate substanțe antigenice similare în mușchi, grăsime, piele și fascia lombosacrată. Glicoproteina Tamm-Horsfall posedă proprietăți hemaglutinante ale unor virusuri și reprezintă componenta chimică principală a cilindrilor urinari (12). O altă componentă proteică urinară este IgA, constituită din fracțiunea serică filtrată glomerular sau elaborată de celulele plasmocitare din interstițiul renal, căreia i s-a atașat piesa secretare secretată de către celulele tubulare. Eliminarea urinară de macromolecule rezultate prin distrugerea celulelor glomerulare și tubulare sau a membranei bazale glomerulare (histurie), precum și a produșilor de degradare a fibrinei (mai ales E) se produce numai în cazul unor afecțiuni renale (20). În episoadele de rejecție a rinichiului transplantat s-au evidențiat în urină fragmentele D și E rezultate din degradarea fibrinei, care dispar prin intensificarea imunosupresiei (2). În urina normală se mai găsesc și cantități apreciabile de mucopolizaharide a căror origine este încă necunoscută (4).

Majoritatea proteinelor urinare provin deci din plasmă prin filtrare glomerulară, iar la nivelul tubilor are loc atât reabsorbția parțială a acestor proteine cât și secreția altor proteine. Mai mult de jumătate din proteinuria fiziologică este reprezentată de proteine care nu au fost reabsorbite, iar restul sînt în cea mai mare parte proteine pierdute neselectiv, reflectînd exsudări de limfă sau plasmă.

Studiul proteinuriei fiziologice are o importanță deosebită în următoarele circumstanțe:

— în evoluția sindromului nefrotic prezența proteinuriei fiziologice reprezintă un semn de vindecare sau de remisiune completă, în timp ce excreția unor cantități anormale de albumină sau de siderofilină traduce o

remisiune incompletă sau anunță o recidivă;

— în glomerulonefrita acută sau în nefropatia din purpura reumatoidă, proteinuria fiziologică este un semn de vindecare, dar cînd este însoțită de eliminări de α_2 -macroglobuline atestă persistența leziunilor renale;

— în proteinuriile intermitente aparent primitive existența unui traseu de proteinurie fiziologică în urinele recoltate în clinostatism pledează pentru caracterul lor pur funcțional, iar identificarea traseelor urinare de zi și de noapte demonstrează prezența leziunilor organice (nefropatie latentă).

II. Proteinuriile patologice se clasifică pe baza mecanismului și locului de producere în glomerulare și tubulare.

1. Proteinuriile glomerulare, cele mai importante prin frecvența lor, apar ca o consecință a creșterii permeabilității membranei bazale glomerulare datorită unor procese inflamatorii sau degenerative (nefropatii glomerulare), sau hipoxiei generale sau locale (stază renală, insuficiență cardiacă, compresii sau torsiuni ale pediculului renal).

În condiții fiziologice permeabilitatea membranei glomerulare este selectivă și ca urmare *clearance*-ul substanțelor macromoleculare scade proporțional cu creșterea greutatei moleculare. Aprecierea alterării permeabilității membranei glomerulare și a selectivității ei se poate face, pornind de la premiza că filtrul glomerular cu cît este mai lezat va lăsa să treacă proteine plasmatiche cu greutate moleculară mai mare, prin determinarea *clearance*-urilor unor fracțiuni proteice pure a căror greutate moleculară este cunoscută (siderofilina, γ -globulina, α_2 -macroglobulina). De obicei *clearance*-ul diverselor proteine se exprimă în procente comparativ cu cel al transferinei. În funcție de creșterea greutatei moleculare, *clearance*-



ul diferitelor fracțiuni proteice plasmatice crește proporțional: orosomucoid, albumină, transferină, ceruloplasmină, IgG, IgA și α_2 -macroglulină. Relația dintre *clearance* și greutatea moleculară nu se menține și pentru celelalte proteine serice din cauza variației dimensiunilor moleculare, datorită fragmentării sau a altor acțiuni și excreției specifice sau reabsorbției lor în tubii renali. Recent au fost determinate *clearance*-uri crescute ale IgG, dar nu s-au găsit reduceri ale dimensiunilor moleculelor de IgG din ser sau urină care să justifice creșterile observate (3).

În funcție de gradul de selectivitate glomerulară, proteinuriile sunt grupate în selective și neselective, clasificare importantă pentru diagnostic, prognostic și terapeutică:

— Proteinuriile selective, prezente în cazul unor leziuni glomerulare minime, constau în special din albumină (până la 85% din total), uneori însoțită de pierderi de globuline cu greutate moleculară mică (α_1 -globuline, siderofilină etc.),

— Proteinuriile neselective (globale) însoțesc în general leziunile glomerulare severe și sunt caracterizate prin pierderea în urină atât a albuminei cât și a tuturor celorlalte fracțiuni proteice plasmatice, inclusiv a macroglobulinelor.

Proteinuriile selective au un prognostic bun și indicație pentru corticoterapie sau medicație imunosupresoare, în timp ce proteinuriile neselective au un prognostic sever și contraindică utilizarea celor două mijloace terapeutice menționate.

În proteinuriile glomerulare examenele histopatologice evidențiază uneori leziuni glomerulare minime, membrana bazală intactă și leziuni cu sediul la nivelul stratului podocitar, în special aglutinarea pedicelelor, sugerând că factorul primar ar fi permeabilitatea anormală a membranei ba-

zale față de proteine și leziunile stratului epitelial ar fi secundare proteinuriei, alteori leziunile filtrului glomerular sunt severe și constau în modificări calitative și cantitative ale membranei bazale, asociate cu depuneri de substanțe străine pe versantul endotelial, epitelial al membranei sau chiar la nivelul ei. Aceste constatări sunt derutante, deoarece în primul caz, când filtrul renal apare subțiat, proteinuria este redusă, iar în cel de al doilea, deși filtrul renal este mult îngroșat, proteinuria este abundentă. De aceea se ridică problema corelațiilor dintre lezarea filtrului renal și permeabilitatea sa pentru macromolecule și chiar este pusă în discuție importanța membranei bazale în producerea proteinuriei. Cercetări recente au precizat existența unui factor antiproteinuric, de care ar depinde permeabilitatea membranei bazale a glomerulului și a cărei lipsă ar putea provoca proteinurie fără leziuni vizibile ale membranei bazale.

În funcție de durată, proteinuriile glomerulare se clasifică în intermitente și permanente:

a) Proteinuriile intermitente (funcționale) sunt în general benigne și apar în cursul unor variate condiții care afectează temporar hemodinamica renală și secundar acesteia alterează permeabilitatea membranei glomerulare. Aceste proteinurii sunt prezente numai în unele probe de urină și lipsesc din altele chiar în cursul aceleiași zile, sunt neselective și nu se însoțesc de alte simptome (citologia urinară și probele funcționale renale sunt normale, sindromul hipertensiv absent). Din acest grup de proteinurii cele mai cunoscute sunt următoarele:

— Proteinuria de efort, care apare la 10–30% din subiecții normali supuși unor eforturi fizice intense, are un caracter trecător, fiind prezentă doar în prima probă de urină recoltată după încetarea efortului și dispare obișnuit după câteva minute de

odihnă, deși uneori eliminările crescute de proteine se mențin 2—3 zile, are intensitate variabilă în funcție de puterea efortului, se însoțește uneori de microhematurie și cilindruerie și are un caracter predominant tubular.

Patogenia proteinuriei de efort implică în special modificări hemodinamice renale (scăderea FSR, a RFG) cu scăderea consecutivă a fluxului urinar și alterarea permeabilității membranei glomerulare (19), dovadă fiind constatarea că haptoglobina tip 2—1 (greutate moleculară $>100\,000$), absentă în urina subiecților normali, apare după un efort puternic. Deoarece nu s-a putut stabili nici o corelație între greutatea moleculară a diferitelor proteine (amilază și lizozim) și clearance-ul lor renal în efort, se admite și intervenția unor alterări ale mecanismelor tubulare de reabsorbție a proteinelor, care s-ar satura pentru unele fracțiuni proteice înaintea altora, din cauza scăderii fluxului sanguin prin plexul peritubular sau a heterogenității nefronilor și a scurtcircuitării temporare a funcției de filtrare a unora. Prezența a numeroși cilindri în urină după efort dovedește intensificarea secreției de uromucoid de către celulele nefronului distal.

— Proteinuria ortostatică este prezentă la 3—5% din adulții sănătoși, mai ales la tineri și adolescenți, după o oră sau mai multe de stat în picioare, în special nemișcat (soldații în gardă) și dispare rapid în clinostatism. Obişnuit cantitatea de proteine care se pierde prin urină în ortostatism variază de la urme până la 1 g/100 ml și numai excepțional se găsesc valori de 5 g/100 ml. Studii efectuate pe un lot de voluntari sănătoși au precizat că în poziție culcată eliminările urinare de albumină au fost în medie de 1,1 $\mu\text{g}/\text{min}$, iar în ortostatism de 12 $\mu\text{g}/\text{min}$, în ambele situații proteinuria fiind sub limita decelabilă prin testele calitative de rutină

(21). Studiile electroforetice și imuno-electroforetice au arătat că spectrul proteinelor prezente în urină după ortostatism este similar celui seric. Deoarece orice leziune glomerulară latentă se însoțește de proteinurie în ortostatism, iar proteinuriile preexistente se accentuează prin trecerea din clinostatism în ortostatism, diagnosticul de proteinurie ortostatică se va stabili numai după un examen foarte atent al pacientului, pentru a exclude existența unor afecțiuni renale prezente sau preexistente, care nu se manifestă prin semne clinice sau de laborator. Clasic se admite că proteinuria ortostatică este benignă, dar cercetări mai recente au demonstrat în 50% din cazuri existența unor leziuni renale minime, difuze sau focale, glomerulare, interstițiale sau vasculare și de aceea uneori proteinuria poate deveni permanentă ca expresie a constituirii unei nefropatii. S-a susținut (9) că proteinuria ortostatică ar dispărea cu timpul la peste 1/3 din bolnavi și s-ar permanentiza numai atunci când este însoțită de hematurie, leucociturie, infecție urinară, hipertensiune arterială etc. Dar în aceste cazuri se pune întrebarea dacă a fost o proteinurie ortostatică sau proteinuria era de fapt manifestarea unei nefropatii și se accentua doar prin ortostatism.

Patogenia proteinuriei ortostatice este încă insuficient lămurită. Cei mai mulți autori atribuie această tulburare funcțională diminuării intense a irigației renale cu hipoxie consecutivă, instalată ca urmare a intensității neobișnuite a modificărilor hemodinamice adaptative declanșate de ortostatism, dovadă fiind faptul că la animalele de experiență ortostatismul nu mai provoacă proteinurie după denerzare renală. Alți autori susțin că tulburarea hemodinamicii renale este consecința stazei venoase, bazându-se pe constatarea că proteinuria ortostatică este prezentă mai ales la su-

biecți cu lordoză lombară accentuată, poate fi provocată și în clinostatism dacă se realizează o lordoză accentuată prin plasarea unui sul sub lombe și a fost demonstrată la bolnavii cu hepatomegalie în clinostatism, datorită compresiunii venei renale prin bascularea ficatului.

— Proteinuria lordotică este inclusă de mulți autori, împreună cu cea ortostatică, în proteinuriile posturale. Pe un lot de 130 subiecți sănătoși de sex masculin între 7 și 22 de ani, la 6 s-a evidențiat prezența unei proteinurii ortostatice, iar la ceilalți, după o hiperextensie dorsală de 30 minute, la 58 (46, 7%), a apărut o proteinurie importantă, în unele cazuri până la 5 mg/min. Proteinuria lordotică predomină la subiecți tineri, la care frecvența poate ajunge la 92% și este consecința unor tulburări hemodinamice renale similare celor ale proteinuriei ortostatice.

— Proteinuria prin excitanți mecanici (palpare, lovire) și prin excitanți termici (frig, cald) este frecvent întâlnită. Astfel expunerea organismului la frig, uneori chiar o simplă baie rece de picioare, este urmată de proteinurie, al cărui mecanism de producere este reprezentat de declanșarea sub acțiunea frigului a unor reflexe cutaneo-renale care diminuează rapid și temporar irigația nefronilor, sau de intervenția unor mecanisme imune (alergia la frig). Frecvent în cursul bolilor febrile, mai ales la pacienți foarte tineri sau foarte bătrâni, apare o discretă proteinurie însoțită de cele mai multe ori de oligurie. Proteinuria febrilă a fost explicată prin creșterea intensă a RFG, cu creșterea corespunzătoare a filtrării proteinelor și prin leziunile glomerulare reversibile, produse de complexe AG—AC circulante. Deoarece în aceste condiții este foarte greu uneori a diferenția proteinuriile datorate unei tulburări funcționale renale de cele prin leziuni organice (glomerulare sau

interstițiale), din punct de vedere practic este mai prudent ca proteinuriile febrile să fie considerate a avea un substrat organic trecător sau persistent.

— Proteinuria postprandială decelată la unele persoane este consecința unei alergii la anumite alimente sau a eliminării prin urină a unor proteine cu moleculă mică (pseudoalbminele digestive etc.).

— Proteinuria ciclică a adolescentului atinge valori maxime între orele 13—17 și 19—23 și de aceea se admite că ar avea o etiologie hepato-digestivă.

— Proteinuria însoțitoare a unor afecțiuni neurologice (traumatisme cerebrale, hemoragii cerebrale și meningiene, ramolisme cerebrale, crize de epilepsie etc.) este de intensitate moderată sau puternică și ar fi consecința tulburărilor hemodinamice renale declanșate de excitarea sistemului nervos simpatic.

— Proteinuria de stază apare în cursul insuficienței cardiace, edemului pulmonar acut, pericarditei constrictive, este de intensitate moderată, diminuează și dispare progresiv odată cu retrocedarea fenomenelor de insuficiență cardiacă ca urmare a tratamentului cardiotonic și cu diuretice și este consecința stazei venoase renale.

b) Proteinuriile permanente (organice) apar în afecțiuni renale, chirurgicale sau medicale, sînt prezente în toate probele de urină timp de multe zile și obișnuit, dar nu obligatoriu, sînt mai intense comparativ cu proteinuriile funcționale. Asemenea proteinurii sînt caracteristice pentru unele nefropatii glomerulare (amiloidoză, diabet zaharat, colagenoze, boală lupică etc.). S-au observat și proteinurii permanente, minime, izolate, în care studiile sistematice morfopatologice au demonstrat existența unor nefropatii (glomerulare, interstițiale sau vasculare) care evoluau latent.

2. Proteinuriile tubulare pot avea 3 mecanisme de producere și anume:

- scăderea reabsorbției tubulare a proteinelor filtrate normal prin glomeruli;

- secreția unor proteine datorită unui proces inflamator (proteinurie exsudativă);

- decuamarea epiteliului tubular, mecanismul principal fiind primul. Cercetările imunoelectroforetice au arătat un tablou asemănător cu cel al proteinuriei fiziologice, net diferit de cel al proteinuriei glomerulare, ceea ce sugerează că în proteinuriile tubulare funcția glomerulară este normală. Dar prezența „proteinelor tubulare” în urina multor pacienți cu proteinurie glomerulară masivă atestă saturarea maximă a capacității de reabsorbție tubulară pentru proteine și dovedește că proteinuria tubulară poate fi prezentă și în leziuni glomerulare. (26)

Proteinuria tubulară este caracterizată prin prezența unor proteine cu greutate moleculară mică (post- γ -globulina greutate moleculară 10 000, β_2 -imunoglobulina greutate moleculară 11 600, lizozimul greutate moleculară 14 000 etc.), în timp ce albumina se află în cantități neglijabile. Antiserurile preparate față de urina concentrată de la pacienții cu suferințe tubulare au evidențiat aceleași fracțiuni imunoelectroforetice ca în proteinuria fiziologică, diferențele fiind doar de ordin cantitativ. Toate proteinele prezente în urina bolnavilor cu suferințe tubulare sînt prezente și în urina normală și au aceeași origine plasmatică și reno-urinară, ca și cele din proteinuria fiziologică. Proteinuria tubulară nu este expresia unei infecții urinare, apărînd independent de leucociturie și deci nu poate fi atribuită lizei leucocitelor din urină; de asemenea proteinuria tubulară este independentă de gradul insuficienței renale și de debitul pro-

teic urinar, apărînd la proteinurii mai mari de 1 g/24 ore.

Proteinuria tubulară apare în următoarele circumstanțe:

- tubulopatii congenitale: sindromul Albright-Butler, acidoza renală tubulară primitivă, sindromul Fanconi, sindromul Bartter, hipokaliemia cronică cu hiperkaliurie etc.;

- tubulopatii toxice exogene (intoxicații cu săruri de Cd, Ur, Hg etc.) și endogene (cistină, lanțuri ușoare de Ig);

- suferințe metabolice generale cu răsunset renal; boala Wilson, galactozuria, glicogenoza tip I (von Giercke) etc.;

- nefrita tubulo-interstițială acută ce provoacă o proteinurie de 1—2 g/24 ore care poate persista 5—6 luni;

- nefropatiile interstițiale cronice (pielonefrita cronică, nefropatia endemică balcanică), în care se poate asocia și o proteinurie glomerulară;

- insuficiența renală cronică prin filtrare glomerulară redusă;

- criza de rejet a rinichiului transplantat.

Proteinuriile postrenale

Proteinuriile postrenale (subrenale, nefrourogenice) sînt prezente în afecțiuni renale chirurgicale (litiază nefropielică, tuberculoză renală, maldadia polichistică renală, cancer renal, pielonefrită etc.), sau în afecțiuni ale tractului urinar (pielite, cistite, calculoză vezicală etc.). Aceste proteinurii, care nu depășesc obișnuit valorile de 1—1,5 g/zi, pot fi consecința a 3 mecanisme:

- proteina eliminată prin urină este un produs normal de secreție al nefronului, ca de exemplu proteina Tamm-Horsfall, care se elimină zilnic în cantitate de aproximativ 50 mg și a cărei eliminare nu crește în nefropatii. În pielonefrite s-a pus în evidență în plasmă proteina însăși sau

anticorpi față de această proteină, ca urmare a eliberării ei din rinichiul lezat;

— proteina eliminată provine din plasmă (în infecțiile parenchimatose renale s-a găsit în urină IgA, iar în litiaza renală o altă proteină plasmatică);

Chiluria

Chiluria este caracterizată prin aspectul lactescent sau grăsos al urinei, ca urmare a stabilirii unor comunicări anormale între sistemul limfatic și tractul urinifer. Uneori chiluria este intermitentă, apărind doar în ortostatism, alteori este accentuată de clinostatism (24). Aproape întotdeauna chiluria este consecința unui obstacol pe circulația mecanică prin filarii (*Wuchereria Bancrofti*) și de aceea chiluria se observă mai ales în regiunile cu filarioză endemică. S-a incriminat și intervenția, mai rară și pusă la îndoială de alți autori, a altor parazitoze (*echinococoză*, *cisticercoză*, *ascaridioză*) și chiar a malariei. S-au observat chilurii și de cauze neparazitare (10), datorate unui anevrism sau unor malformații limfatice, sau compresiunii canalului toracic de către tumori retroperitoneale, abcese, ganglioni limfatici calcificați, anevrism aortic, uter gravid etc. Obstrucția sau compresiunea vaselor limfatice uneori este urmată de stază deasupra obstacolului, mai ales postprandial, apoi de constituirea unui anevrism limfatic în peretele tractului u-

— proteina care se pierde prin urină provine din ruperea și distrugerea elementelor structurale renale (membrana bazală glomerulară, enzime tubulare etc.) datorită unor mecanisme imunologice sau toxice. În această grupă trebuie inclusă și chiluria (a se vedea subcapitolul respectiv).

rinifer, care se poate rupe, punând în comunicare limfaticile interstițiale sau retroperitoneale cu lumenul bazinei, ureterelor sau vezicii, cel mai frecvent cu fornixul caliceal.

Aspectul lăptos caracteristic al urinei se datorează chilomicronilor, lipuria putând varia între 2 și 40 g/l și fiind însoțită de proteinurie de la urme până la câteva grame la litru, cu un tablou electroforetic similar serului sanguin. Caracteristic pentru chilurie este apariția în urină a fibrinogenului, absent din oricare alt tip etiologic de proteinurie, care poate coagula și să producă obstrucții mecanice ureterale cu colici nefretice consecutive. Centrifugarea urinei nu separă chilul, iar prin sedimentarea urinei se separă 3 straturi: cel superior constituit de lipide, cel mijlociu de culoare rozată, adesea cu cheaguri fibrinoase și cel inferior conținând sînge și debriuri. Adesea chiluria este însoțită de o hematurie microscopică și o piurie banală. În majoritatea cazurilor chiluria este urmată de infecție urinară și adesea de alterări ale stării generale și subnutriție (9).

Hemoglobinuria

În condiții fiziologice hematiile îmbătrinite sau defecte sînt înlăturate din circulație de către macrofagele SRH prin mecanisme complexe, care cuprind cel puțin 3 etape:

— lezarea — producerea unei alterări critice, prehemolitice, mediată în cazul eritrocitului îmbătrinit de un defect biochimic intracorpuscular sau de un agent extracorpuscular,

— sechestrarea — acumularea eritrocitelor lezate în sinusoidale bogate în celule aparținând SRH și

— degradarea în lisofagosomul macrofagelor SRH.

Procesele fiziologice de hemoliză înlătură zilnic din circulație 0,85% din totalul eritrocitelor și eliberează aproximativ 6 g hemoglobină. Hemoglobina (Hb) este catabolizată imediat, eliberând fierul care este reutilizat de măduva hematogenă pentru formarea unor noi eritrocite sau este eliberat în circulație, de unde va fi extras de ficat și de alte organe care îl depozitează, iar hemul este transformat prin etape succesive în bilirubină, care este eliberată în sânge, de unde va fi extrasă de hepatocite și secretată în bilă. Aproximativ 10% din eritrocite sînt hemolizate intravascular și hemoglobina eliberată suferă o disociație în dimeri ab, care vor fi legați stoichiometric de o α_2 -globulină plasmatică — haptoglobina (Hp) —, cu care formează un complex macromolecular Hb-Hp, care va fi înlăturat lent din sânge de către macrofagele SRH, cu o rată de aproximativ 10 mg/100 ml plasmă/oră, Hb suferind aceleași modificări ca și cea eliberată prin hemoliza extravasculară. Capacitatea totală de fixare a hemoglobinei de către haptoglobina plasmatică este de 75—175 mg Hb/100 ml plasmă, echivalînd cu Hb din 11 ml eritrocite și depășind cantitatea de Hb eliberată în plasmă în cadrul proceselor de hemoliză fiziologică. Eventualele mici cantități de Hb liberă din plasmă filtrează glomerular și sînt captate de către celulele tubulare, astfel încît în urină nu se elimină deloc Hb.

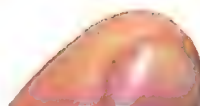
În cazul unor hemolize intravasculare masive este depășită atît capacitatea haptoglobinei de a fixa Hb, cît și capacitatea tubilor de a reabsorbi Hb din ultrafiltratul glomerular și ca urmare Hb apare în urină — hemoglobinurie. Pragul renal al Hb

corespunde unei concentrații plasmatice de 0,5—1,4 g/l și depinde în primul rînd de concentrația plasmatică a haptoglobinei și doar într-o măsură redusă de capacitatea celulelor tubulare de a reabsorbi Hb.

Prezența Hb în urină se evidențiază printr-o colorație, variabilă în funcție de concentrația Hb și de forma sub care se excretă, de la roz sau roșu (oxihemoglobină) la negru franc (hemoglobină redusă). Diferențierea Hb de alte substanțe colorate prezente în urină se face prin reacții specifice cu gaiac sau benzidină, care dau rezultate pozitive cu toți pigmentii ce conțin hem în moleculă (oxihemoglobină, carboxihemoglobină, hemoglobină, methemoglobină), iar identificarea fiecăreia se face pe baza benzii de absorbție caracteristică la examenul spectroscopic. După ce se elimină diagnosticul de hematurie prin examenul microscopic al urinei proaspete, se face dozarea hemoglobinei în sânge pentru a determina nivelul hemoglobinemiei.

Hemoglobinuria, consecința unei hemolize intravasculare intense, poate avea multiple cauze dintre care vom menționa pe cele mai importante prin frecvența și consecințele lor:

— Hemolizele prin incompatibilitate de grup sanguin, a căror frecvență a scăzut datorită obligativității determinării compatibilității directe *in vitro* și *in vivo*, apar după transfuzii de sânge incompatibil în sistemul ABO și Rh și excepțional de rar în alte sisteme, în special la politransfuzări. S-au constatat hemolize și după transfuzii de mari cantități de sânge grup OI atunci cînd singele transfuzat conținea izoaglutinine α și β la un titru foarte ridicat. Accidentele hemotransfuzionale cele mai grave se produc mai ales prin incompatibilitate în sistemul ABO și sînt condiționate de cantitatea de sânge administrată, viteza administrării, reactivitatea primitorului etc. În cazurile



grave se produce o hemoliză masivă cu hemoglobinemie și hemoglobinurie, febră, frisoane, stare de șoc, insuficiență hepatorenală gravă, coagulopatie de consum și chiar moartea pacientului. În cazuri mai puțin grave hemoliza puternică provoacă insuficiență renală acută prin efectul toxic exercitat de hemoglobină, sau mai probabil de alți constituenți care se eliberează prin liza hematiilor (a se vedea „Insuficiența renală acută“).

— Hemolizele prin hipotonicitatea plasmei pot apare după perfuzii accidentale rapide și masive de apă distilată, dar au fost descrise și după lavaje ale cavității uterine denudate, precum și ca urmare a spălăturilor vezicale cu soluții hipotone după rezecții de prostată pe cale endouretrală (9).

— Hemolizele prin intoxicații cu diverse toxice, medicamente sau substanțe toxice naturale, sînt frecvent întîlnite în practică. Astfel intoxicația acută prin inhalarea de hidrogen arseniat (galvanizare, fabrici de hidrogen, baterii de acumulare pentru submarine) provoacă hemoliză prin oxidarea Fe^{2+} din Hb în Fe^{3+} , cu formare de methemoglobină, hemoglobinemie și hemoglobinurie, stare de șoc. Hemolize acute provoacă de asemenea ingestia accidentală de naltalină la copil și administrarea unor variate medicamente al căror număr este în continuă creștere, unele acționînd toxic direct asupra hematiei (fenilhidrazida, acetanilida, fenacetina, anumiți produși arsenicali etc.), altele prin mecanisme imune (antibiotice, PAS, antiinflamatorii, anticonvulsivante, sedative etc.), cel mai adesea prin mecanismul de tip haptene, drogul fixîndu-se pe anumite locuri de pe membrana hematiei și complexul drog-hematie determinînd sinteza de anticorpi specifici care se fixează pe hematie ce devine sferică și este apoi distrusă în splină, sau prin

mecanismul de tip complexe imune, drogul fixîndu-se pe proteine plasmatice și formînd complexe antigenice drog-proteină, care stimulează sinteza de anticorpi de tip IgM fixatori de complement, distrugînd hematiile (dar și celelalte elemente figurate), după legarea nespecifică de ele. S-a descris și un mecanism imun de tip autoanticorp la bolnavii care primesc α -metildopa, care stimulează sinteza de IgG ce se fixează pe membrana eritrocitelor la nivelul structurilor antigenice de tip Rh și provoacă liza lor. Alte substanțe produc hemoliză afectînd membranele eritrocitare prin acțiune asupra lipoproteinelor, fixîndu-se pe grupările lipidice polare (toluen, benzen, cloroform, tetraclorură de carbon etc.) sau pe colesterol (digitonină, saponină, unii detergenți cationici), sau transformînd lecitina în lizolecitină (unele veninuri de șerpi). În sfîrșit alte substanțe produc hemoliză prin alterarea metabolismului eritrocitar, determinînd oxidarea crescută a Hb prin suprasolicitarea unor sisteme autooxidante (nitrați, nitriți, anilină, clorați, nitrobenzen, nitrotoluen, fenacetină), sau diminuînd sinteza de NADP ca urmare a perturbării ciclului pentozelor, în deficiența enzimei glucoză-6-fosfatdehidrogenază (antimalarice, sulfamide, antihistaminice etc.).

— Hemolizele toxice ale agenților biologici se produc în septicemii cu germeni hemolitici, în special cu bacil perfringens în avorturile septicice, sau cu streptococi hemolitici, sau în febra bilioasă hemoglobinurică, accident extrem de grav care poate surveni la un malaric cronic cu ocazia reluării tratamentului cu chinină.

— Hemolizele prin arsuri întinse sînt consecința acțiunii directe a căldurii de 51—65° asupra eritrocitelor, dar probabil că mai intervin și anumite substanțe toxice eliberate din țesuturile arse.

— Hemoglobinuria paroxistică la frig este caracterizată prin accese hemoglobinurice datorite hemolizei intravasculare, apărută ca urmare a expunerii organismului la frig. Afecțiunea, extrem de rară, este consecința unui anticorp circulant din clasa IgG, denumit hemolizină bitermică, care se unește specific cu un antigen de pe membrana eritocitară numai la rece, respectiv când sângele circulă în regiunile periferice ale corpului (membre, față), iar când sângele revine în organe, unde temperatura este în jur de 37°, complexele eritrocit-anticorp fixează complementul și apoi are loc hemoliza. Diagnosticul afecțiunii se face reproducând această secvență — prin testul Donath-Landsteiner — prin fixarea anticorpului seric pe hematii la +4°, adăugarea complementului sub forma serului proaspăt și apoi observarea hemolizei după incubare la 37°. Hemolizina Donath-Landsteiner este uneori asociată cu o reacție Wassermann pozitivă și, de aceea, în trecut, s-a acordat o importanță deosebită etiologiei sifilitice a hemoglobinuriei paroxistice la frig, dar astăzi se știe că factorii responsabili pentru cele două reacții sînt separați. La majoritatea pacienților nu se cunoaște cauza acestei boli.

— Hemolizele prin mecanisme autoimune se datorează fixării pe membrana eritocitară a unor autoanticorpi — hemolizine —, unii acționînd la cald (fixare optimă la 37°), alții la rece (fixarea între 4 și 20°). Fixarea anticorpului plasmatic pe membrana eritocitară, urmată uneori și de fixarea și activarea complementului, determină modificări care duc la liza intravasculară a eritrocitului și instalarea unor anemii uneori foarte grave. Anticorpii care produc aceste hemolize sînt uneori compleți (aglutinine sau hemolizine) și pot fi puși în evidență prin reacții simple de aglutinare și hemoliză în prezența complementului, alte ori sînt anticorpi incompleți, nu produc reac-

ții vizibile asupra eritrocitelor *in vitro* și pot fi evidențiați prin testul Coombs (testul antiglobulinic). Acest test constă în punerea în contact a hematiilor de la bolnav, care au fixat anterior anticorpii, cu un ser antiglobulinic, pozitivitatea testului constînd în aglutinarea eritrocitelor (testul direct). Anticorpii incompleți liberi din ser se cercetează punînd în contact serul cu hematii normale de grup 0, după care se adaugă ser antiglobulinic, prezența acestor anticorpi fiind evidențiată prin aglutinarea eritrocitelor (testul indirect). Apariția acestor anticorpi poate fi atribuită în aproximativ 50% din cazuri unor cauze cunoscute, printre care: boli virale (pneumopatie cu mycoplasme, mononucleoză infecțioasă, infecție cu citomegalovirus, hepatite etc.), hemopatii maligne (leucemie mieloidă cronică, boală Hodgkin, boala Waldenström, limfoame maligne etc.), boli autoimune (lupus eritematos diseminat, sclerodermie, purpură trombocitopenică periferică etc.), tumori maligne ovariene, anumite medicamente (α -metildopa etc.). La aproximativ 50% din bolnavi nu se găsește nici una din cauzele menționate și atunci se admite ipoteza autoagresiunii, conform căreia sistemul limfoplasmocitar al bolnavului nu mai recunoaște structurile proprii și elaborează anticorpi citotoxici față de structuri antigenice normale de pe suprafața eritrocitelor proprii. Anticorpii aparțin claselor IgG (în peste 80% din formele cu anticorpi la cald) și IgM (în formele cu anticorpi la rece) și excepțional de rar IgA și au specificitate anti-Rh (IgG), anti-I (antigen de pe eritrocit prezent după primele luni de viață), anti-P (antigen glucidic de pe suprafața eritocitară). În funcție de tipul de anticorp care sensibilizează hematiile, de fixarea sau nu a complementului etc. depinde mecanismul și intensitatea hemolizei. Hemoglobinuria însoțită de icter și anemie severă, este prezentă cu ocazia crizelor acute de hemoliză apărute pe fondul



evolutiv cronic cu ocazia unui efort fizic, oboselii, stresului emoțional, infecțiilor, traumatismelor etc. și la femei cu ocazia menstruației sau a gravidității. La copii debutul poate fi acut cu hemoliză intensă intravasculară, hemoglobinurie, febră, stare de șoc.

— Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (boala Marchiafava-Micheli) este o afecțiune cronică dobândită, cu etiologie necunoscută, care afectează în special adulții tineri de ambele sexe și este caracterizată prin hemoglobinemie și hemosiderinurie persistente și episoade acute de hemoliză intra- și extravasculară cu hemoglobinurie, care apar mai ales noaptea. Cauza bolii este un defect eritrocitar, evidențiat la examenul electronomicoscopic prin prezența unor adâncituri pe suprafața eritrocitelor și o sensibilitate eritrocitară crescută la fixarea și activarea complementului plasmatic. Procesul poate fi favorizat de mici scăderi ale

pH sanguin, explicând predominanța nocturnă a hemolizei. În procesele de hemoliză intervine și properdina, care pare să acționeze ca un subcomponent al fracțiunii C_3 . Deoarece în sângele acestor bolnavi s-au evidențiat 3 populații de eritrocite, unele normale și celelalte sensibile la complement, gravitatea bolii va depinde de raportul dintre ele.

— Hemolizele de efort pot apare la persoane sănătoase uneori după un efort fizic intens (marș, alergare etc.), fiind însoțite constant de proteinurie, alteori după marșuri sau curse rapide și scurte sau chiar după eforturi ușoare. Hemoglobinemie poate să ajungă la 1-2 g/l, iar hemoglobinuria poate ajunge până la 15 g/l. Mecanismul de producere al hemoglobinuriei de efort nu este încă lămurit, unii autori au atribuit-o lordozei, alții unor traume mecanice ale eritrocitelor.

Hematuria

Hematuria — prezența unui număr neobișnuit de mare de eritrocite în urina excretată normal sau obținută prin cateterism — este un simptom al multor boli urinare și extraurinare, rezultând prin deschiderea unor vase de diverse dimensiuni la diferite niveluri ale tractului urinar. În mod normal prin urină se elimină până la 2 500 eritrocite pe minut (600 000—1 000 000/24 ore), care pot fi determinate cantitativ prin metoda Addis, iar examenul microscopic simplu arată prezența a 1—3 eritrocite pe câmp la femei, în afara perioadelor menstruale, și cel mult un eritrocit la bărbat. Pierderea citorva mii de eritrocite pe minut și prezența a mai mult de 5 eritrocite pe câmpul microscopic caracterizează hematurile patologice. În funcție de

cantitatea de sânge care se pierde prin urină hematuria poate fi microscopică, atunci când pierderile de eritrocite sînt mai mici de un milion pe minut și macroscopică, atunci când depășesc această valoare și dau urinii culoarea caracteristică. Între cele două extreme există toate formele de tranziție.

Hematuria, fiind uneori manifestarea unor grave boli renale sau ale tractului uriner, obligă la o investigație de urgență pentru precizarea sediului și cauzei ei. În primul rînd va trebui precizat dacă culoarea urinii, în cazul hematuriilor macroscopice, este datorată eritrocitelor sau altor substanțe colorate care se pot elimina prin urină, conferindu-i culoarea brună sau neagră: pigmenti biliari, porfirine,

cantități crescute de urați, pigmenti melanici în melanoamele maligne, hemoglobină apărută ca urmare a unor episoade hemolitice severe, produșii de metabolizare a unor medicamente (fenol, lizol, salol, piramidon, santonină, laxative cu fenolftaleină etc.). Examenul microscopic din urina proaspăt emisă (deoarece în cazul unor urini hipotone se poate produce hemoliză rapidă), evidențiază prezența a numeroase hematii și pune diagnosticul de hematurie. În continuare va trebui precizat dacă sîngele din urină provine din rinichi sau tractul urinifer și nu din căile genitale la femeie, sau din uretră la bărbați, fiind o uretroragie prin angiom, polip, uretrită supraacută, traumatism prin corp străin, calcul, cateterism care a creiat o cale falsă etc., situații în care scurgerea de sînge are loc între micțiuni, sau o hemospermie în care scurgerea de sînge se produce numai în momentul ejaculării. Dacă s-a precizat că într-adevăr este vorba de o hematurie, vor trebui efectuate variate explorări urologice pentru a cunoaște etiologia ei.

Etiologia hematuriilor este extrem de complexă, ele putînd fi produse atît de boli sistemice și boli ale organelor din vecinătatea tractului urinifer, cît mai ales de boli ale rinichiului și căilor urinifere, iar uneori cauza lor nu poate fi decelată cu toate explorările efectuate — hematuriile „esențiale”.

Hematuria în cadrul unor condiții patologice sistemice este un episod sau un echivalent renal al unui sindrom hemoragic primar sau secundar, care se însoțește și de alte hemoragii și poate fi diagnosticat pe baza testelor de investigare a hemostazei și coagulării. Afecțiunile care pot produce asemenea hematurii sînt prezentate în tabelul IX

TABELUL IX
CONDIȚII PATOLOGICE GENERALE CARE POT PRODUCE HEMATURIA

(DUPĂ CAMPBELL, 1974) (4)

| | |
|---|---|
| Boli infecțioase acute: | <ul style="list-style-type: none"> — scarlatină — rujeolă — febră tifoidă — bruceloză — variolă — amigdalite — reumatism acut — septicemii etc. |
| Boli infecțioase cronice: | <ul style="list-style-type: none"> — endocardită (infarct renal) — malarie etc. |
| Discrazii sanguine: | <ul style="list-style-type: none"> — hemofilie — policitemia vera — purpură hemoragică — siclemie — sindroame postvaccinale — leucemii etc. |
| Avitaminoze: | <ul style="list-style-type: none"> — scorbut — „hipoprotrombinemii” (medicamentoase prin droguri de tip antivitamină K) — pelagră |
| Insuficiențe hepatice Ciroze Icter grav | |
| Medicamente: | <ul style="list-style-type: none"> — metanamină — cantaridă — acid mandelic — sulfonamide — salicilați — barbiturice — aspirină etc. |
| Alte afecțiuni: | <ul style="list-style-type: none"> — boală Hodgkin — hipertensiune sau arterioscleroză cu afectare renală — periarterită nodoasă etc. |

Hematuria prin boli ale organelor din vecinătate a fost observată în apendicite acute, diverticulite colice, neoplasme de colon, rect sau structuri pelvine, salpingite acute sau cronice etc. De multe ori aceste hematurii cu patogenie complexă se datorează lezării vasculare sau parenchimotoase renale.

Hematuria prin afecțiuni urologice este cea mai frecventă, puține fiind bolile aparatului urinar care nu se însoțesc de hematurie. În tabelul X

sînt prezentate principalele cauze ale hematuriei prin boli urologice.

TABELUL X

PRINCIPALELE CAUZE DE HEMATURIE PRIN AFECȚIUNI RENALE ȘI ALE TRACTULUI URINIFER (MODIFICAT DUPĂ HAMBURGER) (2).

1. Hematurii prin afecțiuni ale căilor urinifere inferioare, vezicii și ureterelor
 - infecții (cistită, prostatită, uretrită), inclusiv tuberculoza
 - litiaza vezicală sau ureterală
 - corpi străini în vezică sau uretră
 - traumatisme vezicale sau uretrale
 - parazitoze (bilharzioză vezicală)
 - tumori benigne sau maligne (adenom sau adenocarcinom de prostată, polipoză sau neoplazii vezicale etc.)
 - diverticuli vezicali
2. Hematurii prin afecțiuni renale și pielocaliceale
 - nefrite acute, subacute sau cronice (în special glomerulonefrite)
 - tuberculoză și alte infecții pielorenale, necroză papilară, pielonefrite, pionefroză, abcese corticale renale
 - litiază, nefrocalcinoză, oxaloză, rinichi gutoși
 - maladie polichistică renală
 - hidronefroză și diverse anomalii congenitale
 - infarct renal, necroză corticală, tromboza venei renale
 - traumatisme lombare
3. Hematurii „esențiale”.

În tabelul XI sînt prezentate cauzele cele mai frecvente ale hematuriilor pe grupe de vîrstă și de sex (reprodus după Campbell M.F., 1974).

Odată stabilit că hematuria este datorată unei afecțiuni a rinichiului sau a căilor urinifere trebuie să i se precizeze anumite caracteristici utile pentru diagnosticul etiologic.

— Intensitatea hematuriei nu poate fi corelată de multe ori cu severitatea procesului patologic care a determinat-o, o hematurie abundentă brutală putînd fi produsă de ruptura unor varice vezicale, sau de un calcul ureteral în migrare, iar hematurii ușoare sau temporare (frecvent ignorate) pot fi simptomul unor afecțiuni foarte

TABELUL X
CAUZELE CELE MAI FRECVENTE ALE HEMATURIILOR PE GRUPE DE VÎRSTĂ ȘI DE SEX
(REPRODUS DUPĂ CAMPBELL M.F., 1974) (4)

| Vîrstă | Sex | Cauza hematuriei |
|--------|-----|---|
| 1—5 | | Cistită, pielonefrită, glomerulonefrită |
| 6—10 | | Glomerulonefrită, cistită, pielonefrită |
| 11—30 | | Cistită și pielonefrită, litiază, papilom vezical |
| 31—40 | F | Cistită și pielonefrită, litiază, papilom vezical |
| | B | Cistită și pielonefrită, litiază, papilom vezical |
| 41—50 | F | Neoplasme vezicale (papiloame și cancer), litiază, inflamații |
| | B | Inflamații, litiază, neoplasme vezicale |
| 51—60 | B | Neoplasme vezicale, cistită |
| | F | Neoplasme vezicale, adenom sau adenocarcinom prostatic, cistită |
| 61—70 | F | Neoplasme vezicale, cistită |
| | B | Adenom și adenocarcinom prostatic, neoplasme vezicale, inflamații |

grave (tumori renale, nefropatie difuză cronică etc.).

— Culoarea urinei hematurice trebuie de asemenea să fie interpretată cu prudență. O hematurie cu urină clară, colorată în roșu deschis, ar putea fi produsă de anumite afecțiuni vezicale în care hemoglobina nu a avut timp să se transforme în methemoglobină, hematuria cu urină roșie închisă se poate datora unor afecțiuni renale, iar urina cu un aspect de „spălătură de carne” cu tendința de a deveni mai mult maronie decît roșie este caracteristică pentru glomerulonefrita difuză.

— Momentul apariției hematuriei în raport cu micțiunea oferă obișnuit informații foarte utile pentru stabilirea originii topografice a hematuriei. Prin proba celor 3 pahare (Guyon), în care se recoltează urina la începutul, la mijlocul și la sfârșitul micțiunii, se admite că prezența hematuriei inițiale indică originea ei uretro-cervico-prostatică, hematuria terminală este de origine vezicală și cea totală cu intensificare terminală indică o afecțiune renală. Această schemă clasică, valabilă în ceea ce privește primele două situații, poate fi falsă în cazul hematuriilor totale, care pot avea și origine vezicală, diferențierea fiind posibilă doar prin explorări suplimentare (urologice, radiologice, bacteriologice etc.).

— Caracterul intermitent sau continuu al hematuriei poate furniza de asemenea date pentru precizarea etiologiei ei, hematuria renală datorată unor afecțiuni hematogene, deși prezintă unele variații de intensitate, evoluează paralel cu mersul bolii, diminuând și devenind microscopică atunci când boala cauzală se ameliorează și dispărând când se vindecă. Hematuria care apare brusc, fără o cauză aparentă, dispare 1—2 zile și reapare pe neașteptate, uneori chiar după câteva luni, semnalează adesea tumorile renale.

Hematuriile apar uneori izolat — hematuria simptom —, alteori se însoțesc de diverse alte tulburări urologice.

Hematuria simptom traduce existența unei afecțiuni organice acute sau cronice a aparatului urinar și are anumite caracteristici clinice:

— în nefritele acute sau subacute urina este puțin abundentă, cu aspect de bere brună sau cafea clară din cauza hemolizei, conține numeroși cilindri hematici, epiteliali și granuloși;

— în nefritele cronice sîngele este roșu, fluid, nu coagulează, caracter diferențial foarte important de alte afecțiuni hematurice renale în care se

găsesc cheaguri în urină (neoplasme, tuberculoză, calculoză);

— în tuberculoză hematuriile, de obicei puțin abundente, sînt precedate, însoțite și urmate de piurie și manifestări clinice vezicale, iar prezența bacilului Koeh în urină certifică diagnosticul;

— în calculoză hematuriile, puțin abundente, sînt provocate de traumatisme și încetează în repaus, dar sînt urmate de hematurie microscopică prelungită;

— în neoplasme hematuriile sînt spontane, abundente, indolore capricioase atît în apariție cît și în dispariție, neinfluențate de repaus și mișcare, neînsoțite de puroi, cilindri, cristale sau microbi;

— în pielonefrite hematuriile sînt precedate și însoțite de piurie, dureri lombare și fenomene generale de infecție.

Hematuria însoțită de alte simptome urologice poate prezenta următoarele situații:

— hematuria însoțită de durere este prezentă în tuberculoza renală (în stadiile inițiale), în neoplasmele renale, în care durerea este severă și continuă, în infarctele renale extinse hematuria, totală sau de scurtă durată, se însoțește de dureri acute, lancinante, care nu au însă caracter de colică, prezent în calculoză renală și atunci cînd un cheag sanguin în cursul oricărei afecțiuni renale foarte hemoragice obstruează ureterul;

— hematuria însoțită de diverse tulburări de micțiune (polakiurie, disurie etc.) pledează pentru o afecțiune vezicală sau prostatică, la tineri de natură tuberculoasă, la vîrstnici de origine litiazică sau tumorală;

— hematuria însoțită de piurie, dacă are sediul în tractul urinar superior unilateral sau bilateral, este frecvent de natură tuberculoasă, iar dacă are originea în tractul urinar inferior este probabil datorată unei tumori;

— hematuria însoțită de cilindrurie indică o afecțiune renală hematogenă.

În formele combinate, în care sînt prezente unele sau toate simptomele secundare, dacă predomină hematuria este vorba probabil de o tumoră, dacă durerea este simptomul dominant este probabil o calculoză renală, dacă domină tulburările de micțiune ar putea fi o tuberculoză sau o altă leziune organică vezicală, iar prezența piuriei indică un proces inflamator.

Cheagurile reprezintă un element important pentru precizarea etiolo-

giei și originii unei hematurii: coaguli extrem de numeroși, moi, colorați în roșu închis și de formă alungită sînt prezenți în hemoragiile renale și bazinețale, coaguli mici, de culoare mai deschisă și moi, de formă mai neregulată pledează pentru o hemoragie vezicală, iar coaguli de culoare roșie ca singele sugerează o hemoragie uretrală. În sfîrșit, prezența unor cheaguri mici, filiforme în urină purulentă sînt un semn patognomonic pentru tuberculoză.

Leucocituria și piuria

În condiții normale în urină se găsesc cel mult 5 leucocite pe cîmpul microscopic, iar pe mm^3 10 elemente, debitul leucocitar urinar fiind sub 6 000 leucocite/min — leucocituria fiziologică (25); în condiții de febră sau de efort fizic numărul leucocitelor din urină (ca și cel al hematiilor) crește. Dimensiunile și forma leucocitelor depind de greutatea specifică și mai ales de pH urinar; în urina neutră sau acidă leucocitele pot fi vii, cu formă păstrată, nucleul vizibil și prelungiri pseudopodice, sau pot fi moarte, imobile, dar cu nucleul vizibil și granulații refringente în citoplasmă, iar în urina alcalină leucocitele prezintă importante alterări morfologice (contur neregulat, nucleul neclar etc.), din cauza fermentației amoniacale.

Creșterile numerice ale leucocitelor urinare sînt considerate patologice cînd depășesc 10 elemente/mm³, iar prezența în urină a unui mare număr de leucocite, mai mult sau mai puțin alterate și aglutinate, constituie piuria. Prezența piuriei modifică aspectul urinei, care este tulbură încă de la emisie. Dar, cum tulburarea urinei poate fi produsă și de precipitarea fosfaților în urina neutră sau alcalină, precum și de precipitarea uraților în urina foarte acidă și prea concentrată, va trebui să se elimine aceste cauze

de eroare prin adăugarea citorvapicături de acid acetic, care clarifică urina, dacă tulburarea era dată de fosfați precipitați, sau prin diluția și fierberea urinei, care redizolvă urații. Urina tulbură care nu se clarifică nici prin adăugare de acid acetic și nici prin fierbere este o urină purulentă. Menționăm drept cauze excepționale de eroare, de altfel ușor de recunoscut, spermaturia, lipuria și chiluria.

Cauza cea mai frecventă a leucocituriei și piuriei este infecția căilor urinifere și a rinichiului, dar leucocituriile ușoare se găsesc și în procesele degenerative renale (arterioscleroza din hipertensiune etc.), precum și în procesele exsudative sterile (glomerulonefrită cronică etc.). Descoperirea leucocituriei sau a piuriei impune precizarea cauzei ei. O primă informație poate furniza caracterul piuriei în timpul micțiunii (proba celor 3 pahare): urina tulbură doar în primul pahar și limpede în celelalte două, indică uretra anterioară ca sursă a piuriei, urina tulbură în primul și al treilea pahar arată că puroiul provine din uretră și prostată, iar urina tulbură în toate cele trei pahare denotă o piurie de origine vezicală. Aspectul urinei după cîteva ore de asemenea poate servi pentru diagnosticul topografic al piuriei, urinale tulburi la emisie, care

se limpezesc în timp și depun puroiul la fundul vasului, indică o supurație vezicală acută, urina stînd puțin în vezică nu a avut timp să se amestece intim cu puroiul și deci prin repaus se clarifică, în schimb, urinile tulburi care nu se clarifică, deși formează un depozit abundent, provin fie dintr-o inflamație renală, fie dintr-o infecție vezicală cu stază cronică. Prezența cilindrilor leucocitari indică cu certitudine originea renală a leucocituriei și reprezintă un semn important pentru diagnosticul de pielonefrită. S-a atribuit o importanță deosebită în pielonefrite unor celule „scinteietoare” (Glitzerzellen), granulocite foarte mari, ale căror granulații prezintă intense mișcări browniene, vizibile la microscopul în contrast de fază, dar mai recent s-a arătat că fenomenul de

scinteiere apare la osmolalități urinare scăzute, fiind prezent și în urinile hipotone ale pacienților cu infecții ale căilor urinare inferioare. Studiul bacteriologic al urinelor are o importanță deosebită în leucociturii, întotdeauna trebuind să fie căutați atât germenii banali, cît mai ales bacilii acido- și alcoolorezistenți, în special atunci cînd la examenele bacteriologice curente urina apare sterilă.

Prezența leucocituriei sau a piuriei la un pacient cu o afecțiune renală acută sau cronică este considerată a fi cauza nefropatiei, care s-a instalat ca urmare a unei nefrite interstițiale ascendente, în cadrul unei infecții a căilor urinare. Dar leucocituria uneori poate apare și secundar în multe afecțiuni renale, de exemplu, într-un sindrom nefrotic.

Cilindruria

Examenul microscopic al sedimentului urinar poate evidenția, printre alte elemente patologice, prezența cilindrilor — mulate mucoproteice tubulare —, de o valoare diagnostică deosebită în diferite afecțiuni renale.

Cilindrii sînt constituiți din mucoproteina Tamm-Horsfall, secretată în urină de către celulele tubulare, precipitată în lumenul tubular. Factorii care produc precipitarea mucoproteinei sînt încă puțin studiați, dintre ei menționăm: concentrația substanței, pH acid, osmolalitatea crescută, prezența în urină a altor substanțe (producții de contrast utilizați în radiologie etc.). Deoarece în porțiunile distale ale nefronului pH este mai acid și osmolalitatea mai mare, cei mai mulți cilindri se formează în tubii distali și colectorii. În timpul cît străbat tubii, cilindri pot să înglobeze sau să fie acoperiți cu granule proteice sau lipidice sau cu diverse elemente celulare, care le conferă anumite caracteristici morfologice și importanță diagnostică. Forma cilindrilor depinde de

cea a segmentului nefronic unde s-au format, putînd fi drepti sau contorsionați, cu margini paralele și extremități dreptunghiulare.

Cilindruria are întotdeauna o semnificație patologică, variabilă în funcție de tipul cilindrilor predominanți. Unii autori clasifică cilindrii în două grupe: cilindrii celulari și acelulari, după cum în trama mucoproteică se află sau nu celule sau resturi celulare.

— Cilindrii hialini, constituiți exclusiv din mucoproteina Tamm-Horsfall(12), sînt omogeni, translucizi, au o formă alungită și extremități efilate și se evidențiază cu dificultate în urina alcalină. Prezența lor în urină nu are o semnificație patologică, deoarece pot fi găsiți și în urina subiecților normali, mai ales după febră, efort, sau după administrarea de diuretice sau substanțe de contrast. Cu toate acestea ei se găsesc în cantități crescute în toate afecțiunile renale.

— Cilindrii grăsoși, formați mai ales din lipoizi, acoperiți cu picături sau granule lipidice care se colorează în

roșu cu Sudan III, sînt prezenți în sindromul nefrotic, apărînd în proteinuria masivă concomitent cu corpusculii grăsoși ovali. În nefropatiile fără proteinurie severă numai rareori pot fi găsiți cîtiva cilindri grăsoși.

— Cilindrii fibrinoși opaci, sînt constituiți din fibrină și indică o hemoragie intratubulară și glomerulopatii acute.

— Cilindrii pigmentari conțin hemoglobină, mioglobină sau bilirubină.

— Cilindrii hematici (eritrocitari) sînt constituiți din eritrocite intacte sau fragmentate, înglobate în matricea proteică și se recunosc prin colorația lor roșcată. Deși se găsesc doar rareori, prezența lor în urină atestă originea glomerulară a unei hematurii microscopice. Cilindrii hematici se găsesc din abundență în traumatismele renale, glomerulonefrite acute și subacute, glomerulonefrita lupică, colagenoze cu determinări renale, în rejetul rinichiului transplantat, endocardita bacteriană, hipertensiunea malignă și, cu o frecvență redusă, în nefropatii tubulo-interstițiale, probabil datorită lezării concomitente glomerulare.

— Cilindrii leucocitari, adesea greu de diferențiat de cei epiteliali, sînt constituiți din neutrofile, identificabile prin nucleul lor segmentat. Prezența leucocitelor în cilindri indică originea lor renală și demonstrează existența unei inflamații acute: infecții renale bacteriene (pielonefrita acută), inflamații aseptice (rejetul acut al rinichiului transplantat, glomerulopatii acute, nefrita lupică, nefropatii interstițiale acute etc.).

— Cilindrii epiteliali sînt constituiți din celule descuamate ale epiteliului tubular, al căror nucleu dens și formă cubică permit a-i diferenția de

cilindrii leucocitari. Asemenea cilindri se găsesc în urină în nefropatiile tubulo-interstițiale acute, mai ales în cele toxice, în rejetul acut al rinichiului transplantat, în necroza papilară din nefropatia diabetică consecință a pielonefritei, dar sînt prezenți și în glomerulonefrite, alături de alte tipuri de cilindri.

— Cilindrii granuloși conțin numeroase incluziuni celulare sau necelulare în matricea proteică, uneori celule tubulare degenerate sau fragmente rezultate din distrugerea acestora, altele granule proteice și lipidice. Dimensiunile incluziunilor permit diferențierea cilindrilor fin și grosolan granuloși, diferențiere care nu are însă o importanță diagnostică deosebită. Cilindrii granuloși se găsesc în toate nefropatiile cronice glomerulare sau interstițiale, uneori fiind prezenți și în unele boli extrarenale și chiar ocazional în absența oricărei afectări renale.

— Cilindrii ciroși sînt formați prin degenerescența cilindrilor granuloși în segmentele tubulare distale, ca urmare a stazei prelungite în lumenul tubular, deci indică reducerea sau chiar sistarea fluxului urinar în anumiți nefroni, în insuficiențele renale cronice avansate. În stadiul terminal al unor insuficiențe renale cu evoluție îndelungată, se produc dilatații tubulare importante, care se traduc prin apariția în sedimentul urinar a unor cilindri foarte mari, omogeni, denumiți cilindri de insuficiență renală terminală și avînd o semnificație prognostică extrem de gravă. Dar asemenea cilindri mai apar și în faza poliurică a unei IRA, demonstrînd reluarea activității renale (25).

Bibliografie selectivă

1. BRADLEY, MARY, BENSON, E.S. — Examination of the Urine. In: *Clinical Diagnosis by Laboratory Methods* (sub red. Davidson J., Henry J.B.), ed.

XV-a, W.B. Saunders et. Comp., Philadelphia—Londra—Toronto, 1974, p. 15—84.

2. BRAUN, W.E., MERRILL, J.P. — *New Engl. J. Med.*, 1968, 278, 1366.
3. CAMERON, J.S. — *Lancet*, 1967, i, 729.

4. CAMPBELL M.F. — *Rass. med.*, 1974, 165.
5. CIBERT, J., PANGEAT, H. — Rétention d'urines, *Encycl. méd. chir.*, 18 248 A¹⁰.
6. CIBERT J., PAUGEAT H. — Incontinence d'urines, *Encycl. méd. chir.*, 18 250 A¹⁰.
7. GOTTET, J. — Étude clinique de la diurèse et de ses anomalies, *Encycl. méd.-chir.*, 18 016 A¹⁰.
8. DIRKS, J.H., CLAPP, J.R., BERLINER, R.W. — *J. clin. Invest.*, 1964, 43, 916.
9. HAMBURGER, J., RICHET, G., CROSNIER, JR., FUNCK-BRETANO, J.L., ANTOINE, B., DUCROT, H., MERY, J.P., DE MONTERA, H. — *Néphrologie*, Edit. Méd. Flammarion, Paris, 1966, p. 141.
10. JOHNSTON, D.W. — *Ann. intern. Med.*, 1955, 42, 931.
11. MAUNSBACH, A.B., — *J. Ultrastruct. Res.*, 1966, 15, 197.
12. MCQUEEN, E.G. — *J. clin. Path.*, 1962, 15, 367.
13. MORRISON, R.B.I. — Urinalysis and Assessment of Renal Function. In: *Renal Disease* (sub red. Sir Black D. și Jones N.F.), ed. a IV-a, Blackwell Scientific Publications, Oxford—Londra—Edinburgh—Melbourne, 1979, p. 305.
14. MUGGIA, F.M., HEINEMANN, H.O., FARHANGI, M., OSSERMAN, E.T. — *Amer. J. Med.*, 1969, 47, 351.
15. NEAGU V., — *Urologie*, Edit. didactică și pedagogică, București, 1977, p. 25.
16. NEAGU V. — In: *Patologie chirurgicală* (sub red. *Burghela Th.*), vol. VI, Edit. medicală, București, 1972, p. 117.
17. OLĂNESCU GH. — In: *Chirurgie* (sub red. *Hortolomei N. și Turai I.*), vol. V, Edit. medicală, București, 1959, p. 108.
18. POLLAK, V.E., PESCA, A.J. — Maintenance of Body Protein Homeostasis. In: *Pathophysiology* (sub red. *Frohlich E.D.*), B. Lippincot & Comp., Philadelphia-Toronto, 1976, p. 230.
19. POORTMANS, J., JEANL, R.W. — *J. clin. Invest.*, 1968, 47, 386.
20. RAYNER, H., PARASKEVAS, F., ISRAELS, L.G., ISRAELS, E.D. — *J. Lab. clin. Med.*, 1969, 74, 586.
21. RENNIE, D.I. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1971, 55, 1, 213.
22. ROBINSON R.R., GLEAN, W.G. — *J. clin. Med.*, 1964, 64, 717.
23. RUDMAN, D., DEL RIO, A., AKGUN, S., FRUMIN, E. — *Amer. J. Med.*, 1969, 46, 174.
24. TULLER, M.A., FEUER, M.M., SCHAPIRA, H.E., HO. P.P. — *Amer. J. Med.*, 1962, 33, 951.
25. VAN YPERSELE DE STRIHON, C. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1979, 29, 1 895.
26. ZOSIN, C. (sub red.) — *Nefrologie clinică*, Edit. medicală, București, 1979.

Prin sindrom nefrotic (SN) se înțelege complexul de manifestări clinico-biologice cu pluralitate etiologică, exprimat prin proteinurie asociată cu lipurie, uneori cristale birefringente și consecințele lor metabolice și clinice, dintre care cele mai importante sînt hipoproteinemia cu hiposerinemie, hiperlipemia cu hipercolesterolemie, edemele (adeseori anasarcă) cu oligurie, avînd ca substrat morfologic leziuni la nivelul filtrului glomerular. Întrucît există sindroame nefrotice fără edeme și fără hipertensiune arterială, în prezent, se rețin ca elemente fundamentale pentru definirea sindromului nefrotic numai prezența proteinuriei peste 2,5 mg/min (aproximativ $> 3,5$ g/24 ore) cu hipoproteinemie sub 6 g/100 ml și, în deosebi, hiposerinemie sub 3 g/100 ml. Criteriile de mai sus sînt arbitrare pentru că orice proteinurie masivă și prelungită poate fi suspectată drept sindrom nefrotic.

Acest concept privind sindromul nefrotic aparține ultimilor 25 de ani, de cînd s-a introdus în practica nefrologică biopsia renală. Aceasta a permis studiul leziunilor morfologice, mai ales cu ajutorul microscopiei electronice, demonstrînd că substratul sindromului nefrotic îl constituie leziunile glomerulare. În acest fel, a fost zdruncinată întreaga teorie construită cu un secol și jumătate înainte.

Friederich Müller (1905) a denumit *nefroze*, nefropatiile caracterizate prin

edeme și proteinurie avînd drept substrat leziuni degenerative. Munck (1908), Volhard și Fahr (1914), studiînd leziunile histologice ale nefrozelor, au evidențiat infiltrația tubilor cu substanțe lipoidice birefringente, izolînd astfel o formă particulară de nefroză, căreia i-au dat denumire de „*nefroză lipoidică*”.

Concomitent, Epstein a descris o „*nefroză parenchimatoasă cronică*” avînd aceleași caracteristici cu cea descrisă de Volhard, dar întrucît a constatat prezența tulburărilor protido-lipidice și a cristalelor birefringente în urină, a considerat că este vorba de o tulburare metabolică de origine hipotiroidiană.

Pe baza acestor date, s-a conturat tabloul „*nefrozei lipoidice*” (Volhard, Van Slyke, Govaerts) deosebită de nefrită prin:

- absența hematuriei, hipertensiunii arteriale și leziunilor retiniene;
- evoluție rară către insuficiență renală, în schimb, moarte frecventă prin infecții intercurrente sau denutriție;

- posibilitatea vindecării spontane sau după o infecție intercurrentă.

Cercetările ulterioare au demonstrat că există „*nefroze*” lipsite de edeme și cristale birefringente în urină (considerate cvasipatognomonice), sau că acestea pot fi prezente și în alte proteinurii de etiologii diferite. Mai mult, diferențele între nefrită și nefroză s-au

dovedit a fi fragile, existind nefrite în cursul cărora apar semnele nefrozei — *nefrită-nefroză* — și invers, nefroze în evoluția cărora apare hematuria — *nefroză-nefrită*.

Introducerea sistematică a corticoterapiei și biopsiilor renale a dus la izolarea mai multor tipuri de proteinurii cu substraturi morfologice variate. S-a constatat că tulburările protido-lipice erau comune mai multor tipuri de nefropatii, ceea ce a condus la introducerea conceptului de sindrom nefrotic. De fapt, orice proteinurie masivă, asociată sau nu cu tulburări protido-lipice, trebuie considerată drept sindrom nefrotic.

Sindromul nefrotic poate fi *pur (tipic)* dacă nu există hematurie microscopică notabilă, hipertensiune arterială permanentă sau insuficiență renală cronică și *impur (atipic)*, dacă se asociază cu hematurie microscopică și/sau cu hipertensiune arterială și/sau cu insuficiență renală cronică.

Etiologia SN

Studiile asupra etiologiei SN au permis diferențierea a două tipuri — primitiv și secundar —, având substraturi morfologice diferite, vechea „nefroză lipoidică” corespunzind tipului primitiv. Sindroamele nefrotice secundare unei cauze cunoscute reprezintă aproximativ 1/3, iar restul de 2/3 sînt SN primitive de origine necunoscută.

Separarea SN în primitive și secundare este oarecum arbitrară. Astfel anumite SN survin după un episod infecțios, toxic sau alergic, însă este foarte greu de a face legătura între cauză și efect și de aceea sînt socotite „primitive”, iar altele, apar în cursul amiloidozei, bolii lupice, purperei reumatoide și sînt considerate „secundare”, fără a se cunoaște însă cauza și mecanismele lor de producere.

SN secundare

SN secundare sînt generate de numeroase cauze, ele apar în cursul evoluției a peste 40 de boli. Completind clasificarea lui Karl și colab. cauzele SN secundare pot fi grupate astfel (tabelul XII):

TABELUL XII

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A SN

- I. Sindroame nefrotice primitive
- II. Sindroame nefrotice secundare:
 1. SN în bolile generale:
 - Boala amiloidică
 - Diabet zaharat
 - Colagenoze
 - Purpura reumatoidă
 - Hemoglobinoze
 - Sindroame paraneoplazice
 2. SN în nefropatii:
 - Glomerulonefrite acute sau cronice
 - Nefropatie gravidică
 - Nefrite interstițiale cronice
 3. SN infecțioase și parazitare:
 - Lues
 - Malarie
 - Filarioză
 4. SN toxico-medicamentoase:
 - Metale grele: Hg, Bi, Au
 - Citostatice
 - Dicumarinice, derivați de hidantoină, probenecid etc.
 - Anticonvulsivante
 5. SN alergice:
 - Sero — și vaccinoterapie
 - Intoleranțe medicamentoase
 - Înțepături de insecte sau mușcături de șarpe
 - Reacții alergice la polen, praf etc.
 - Paraziți intestinali
 6. SN mecanice:
 - Tromboze de vene renale bilaterale sau vena cavă inferioară
 - Pericardită constrictivă
 - Insuficiență trisuspidiană sau cardiacă
 7. SN eredo-familiale

1. *Intrinseci renale*: glomerulonefroză paranefretică, pielonefrită cronică cu SN, nefropatie gravidică.

2. *Infecto-parazitare*: infecții cronice, în special supurații, specifice (tuberculoză, lues) sau nespecifice (de focar, generale), strepto-, stafilo-, pneumococice etc., infecții acute (difterie, endocardită lentă, infecții respiratorii superioare), parazitoze (malaria, leishmanioză etc.).

3. *Toxice (chimice)*: *exogene* (Hg și derivații săi, Bi, Au, anticonvulsivante, tolbutamidă, probenecid, perclorat, penicilină, tricloretilen, derivați de hidantoină, fenilbutazonă, citostatice, aminonucleozizi) și *endogene* (acid uric, Ca^{2+} eliminați în cantități crescute).

4. *Alergice*: boala serului, astmul bronșic, înțepături de albine, veninul de șarpe, polenuri, prafuri, otrava de stejar și de iederă, *Rhus toxicodendron*, produse chimice și medicamentoase, seroterapia, vaccinoterapia, parazitoze intestinale, alți alergeni.

5. *Mecanice* (congestive, vasculare): tromboza sau alte cauze de obstrucție a venelor renale (compresiunea prin ganglioni cu metastaze, cancer renal invadant, fibroză retroperitoneală), tromboza venei cave inferioare, pericardită constrictivă, valvulopatii tricuspidiene, insuficiență cardiacă congestivă.

6. *Endocrino-metabolice*: glomeruloscleroză diabetică, glomerulonefroză gravidică (?), glicogenoză, cistinoză.

7. *Paraproteinoze*: glomerulonefroză amiloidică, mielom multiplu, macroglobulinemie Waldenström, crio-globulinemie, disproteinemii atipice, boală periodică, toate constituind „rinichiul disglobulinemic”.

8. *Colagenoze cu manifestări viscerale*: boală lupică (prima cauză din această categorie de boli), dermatomiozite, sclerodermie, poliarterită nodoasă, purpură reumatoidă Henoch-Schönlein, angeite generalizate.

9. *Hemopatii maligne și tumori*: limfoame maligne (Hodgkin, reticuloși limfosarcom), Brill-Symmers, sarcoidoză Besnier-Boeck-Schauman, hi-

pernefrom, sindroame paraneoplazice din cursul carcinoamelor cu diverse localizări) bronșii, ovar, uter, colon, rinichi etc.). Trebuie subliniat că boala periodică, boala Hodgkin și, în parte, mielomul duc la SN prin apariția unei amiloidoze secundare, constantă în boala periodică, frecventă în boala Hodgkin și posibilă în mielom. În plus, limfoamele maligne pot realiza compresii renale și, secundar acestora, sindrom nefrotic.

10. *Eredo-familiale*: SN congenital (mecanism imunologic feto-matern), SN familial având ca substrat: boala microchistică a rinichiului, glomerulonefrita subacută sau apărind în cursul bolii periodice, hemoglobinozelor, sindromul Alport etc. și SN al copilului. În cursul copilăriei poate să apară un SN cu insuficiență tubulară gravă.

SN primitive

SN primitive apar fără a se putea incrimina vre-o anumită cauză. Uneori, în anamneză, se găsește o angină, o faringită sau un alt focar infecțios, însă este greu de a face legătura între acestea și apariția SN. În asemenea situații, care corespund de fapt la ceea ce se numea „nefroză lipoidică” (primitivă, genuină), se presupune intervenția unui mecanism imunologic.

Diagnosticul sindromului nefrotic primitive sau secundar se formulează pe baza anamnezei, examenului clinic, investigațiilor biologice, radiologice și a biopsiei renale.

În acest context, are o valoare orientativă vîrsta, întrucît diferitele tipuri de SN variază în raport cu aceasta astfel:

— înainte de 18 luni, SN sînt cel mai frecvent congenitale sau familiale, uneori asociate cu defecte tubulare:

— între 18 luni și 8 ani, SN sînt deosebi primitive, pure, corticosen-sibile, corespunzînd adevăratei nefroze lipoidice;

— după vîrsta de 8 ani, nefroza lipoidică este din ce în ce mai rară, locul său fiind luat de SN primitive cu alte substraturi morfologice și de SN secundare. Pentru cele secundare există de asemenea o preponderență în raport cu vîrsta. Boala lupică este apanajul femeii tinere, purpura reumatoidă este mai frecventă la copil și adolescent, glomerulonefritele proliferative le găsim îndeosebi la adolescent și adultul tînăr, în timp ce amiloidoza, mielomul, obstrucția venelor renale apar în special la omul în vîrstă.

Forme anatomo-clinice

Leziunile fundamentale în SN sînt la nivelul glomerulului, iar alterările tubulare sînt secundare și nespecifice. Formele anatomo-clinice ale SN primitive pot fi sistematizate astfel (6):

1. SN cu leziuni parietale pure sau predominante

SN cu leziuni parietale, pure sau predominante, denumite anterior de Bell glomerulonefrită membranoasă, sînt caracterizate prin îngroșări ale pereților capilarelor glomerulare. Cercetările de microscopie electronică au precizat însă că această îngroșare are substraturi variabile și, uneori, nu include membrana bazală glomerulară, de aceea, s-a renunțat la termenul de glomerulonefrită membranoasă.

În această categorie distingem două forme:

(a) SN cu leziuni glomerulare minime reprezintă forma cea mai frecventă la adult și în deosebi la copil (peste 1/3 din cazuri). În timp ce la microscopia optică glomerulii apar aproape normali („SN cu glomeruli optic subnormali“), microscopia electronică evidențiază modificări caracteristice, constînd în fuzionarea, aglutinarea și distorsionarea proceselor pediculate în-

tr-un strat continuu de citoplasmă, de grosime neregulată și foarte vacuolizată. Fuzionarea pedicelilor este secundară proteinuriei, care apare ca rezultat al creșterii porozității membranei bazale. Deci și în cazurile în care microscopia electronică nu descoperă leziuni ale membranei bazale trebuie admis că ea este lezată primitiv, fiind responsabilă de proteinurie. Podocitele au, adeseori, numeroase vacuole citoplasmice și microvilozități periferice.

Membrana bazală glomerulară apare uneori normală, dar de cele mai multe ori prezintă îngroșări parcelare sau difuze, neregulate, alături de subțieri și chiar rupturi, pori mari, dînd aspectul de membrană „mîncată de molii“. Alteori, găsim modificări calitative ale membranei bazale, care poate să apară cu aspect de vată, spumă, cu structură lamelară, fibrilară etc.

Celulele endoteliale pot să prezinte un mic grad de proliferare, cu vacuole multiple și dispariția porilor. Alți autori consideră că este vorba de proliferarea celulelor intercapilare. Nu se găsesc depozite de imunoglobuline și complement.

Ca o consecință a leziunilor primitiv glomerulare apar leziuni secundare, degenerative, ale epiteliului tubular, explicate în parte și de reabsorbția crescută de proteine și lipide la nivelul tubilor.

Forma anatomo-histologică descrisă mai sus corespunde SN pur sau „nefrozei lipoidice“, în care există proteinurie importantă, selectivă, contrastînd cu absența alterării probelor funcționale, a hipertensiunii arteriale și a hematuriei. La baza proteinuriei stau modificările morfologice prezentate mai sus: pierderea proceselor pediculate și a epiteliului, asociată cu leziuni ale membranei bazale glomerulare. Unii autori au găsit pierderi ale hidroxiprolinei, hidroxilizinei și glicinei din collagenul membranei ba-



zale. Pierderea tranzitorie de proteine glomerulare duce la modificări ale membranei bazale, care, la rândul lor, accentuează proteinuria și implicit afectarea proceselor pediculate.

SN cu leziuni glomerulare minime răspunde favorabil la corticoterapie în 75% din cazuri. Există și forme corticodependente, corticointolerante sau corticorezistente, în care este indicată terapia imunosupresivă. Recăderile sînt mai rare la copiii tratați cu ciclofosfamidă decît la cei tratați cu corticoizi. În general, prognosticul este bun.

b) Glomerulonefrita extramembranoasă este caracterizată prin depozite de substanță hialină, fibrinoidă sau amiloidă pe versantul epitelial al membranei bazale glomerulare, de grosime inegală, neomogene și mai dense decît membrana bazală. Aceste substanțe se presupune că sînt secretate de podocite sau provin din proteinele plasmatice. Pedicelele celulelor epiteliale sînt aglutinate. Această formă corespunde unui SN impur, la care se asociază totdeauna hematurie microscopică. Proteinuria este invariabilă la majoritatea bolnavilor și este neselectivă. Această formă, mai frecventă la adult decît la copii și la femeie decît la bărbat, nu răspunde la tratamentul cu corticoizi și, în general, are o evoluție continuă spre insuficiență renală cronică și hipertensiune arterială, chiar dacă se înregistrează remisiuni clinice de ani de zile, spontane sau ca urmare a tratamentului aplicat. Se pare că la baza producerii acestei forme stau complexe antigen-anticorp care se fixează pe membrana bazală glomerulară.

2. SN cu proliferare endocapilară pură sau predominantă

SN cu proliferare endocapilară pură sau predominantă se pot prezenta sub aspecte multiple:

(a) Glomerulita proliferativă endocapilară pură este substratul glomeru-

lonefritei acute sau a celor cu evoluție prelungită. Proliferarea celulelor intercapilare este izolată, fără depozite hialine semnificative. Uneori, există histiocite și leucocite în lumenul capilarelor. Proteinuria, slab corelată cu proliferarea celulară, nu este importantă și nu duce la hipoproteinemie sau edeme, care, dacă apar, sînt de scurtă durată și nu recunosc drept mecanism principal proteinuria. SN are o evoluție favorabilă.

b) Glomerulita lobulară este caracterizată prin segmentarea floculusului în lobuli cu un centru hialin, care împinge capilarele la periferie, și îngroșarea variabilă a pereților capilari.

c) Glomerulita asociată cu leziuni ale peretelui îmbracă două forme:
— forma cu depozite de material patologic în membrana bazală glomerulară și tubulară, capsula Bowman și între celulele endocapilare (Berger și Galle),

— glomerulita parieto-proliferativă, în care, în afara proliferării endocapilare, se găsesc depozite hialine și fibrinoide pe versantul intern al membranei bazale glomerulare, îngroșări adevărate ale membranei bazale și modificări ale citoplasmei celulare endoteliale sau epiteliale.

Ambele forme pot asocia un SN impur, apar în mod egal la ambele sexe, mai ales la adulți, evoluează către insuficiență renală și nu răspund favorabil la corticoterapie și terapia imunosupresivă.

3. SN cu proliferare extracapilară pură sau predominantă

SN cu proliferare extracapilară pură sau predominantă (glomerulonefrita extracapilară) corespunde glomerulonefritei cronice cu proliferare epitelială (imagini în „semilună”) și sinechii intercapsulo-foculare și este caracterizat prin asocierea de leziuni hialino-proliferative ale floculusului, cu o

proliferare importantă a epiteliului capsular, interesind aproape toți glomerulii. Această formă poate asocia un SN impur, de regulă cu hematurie, care nu răspunde la corticoterapie și evoluează spre insuficiență renală cronică.

4. SN cu glomerulite diferite

SN cu glomerulite diferite (hialinoza neregulată a glomerulului, depozite fibrinoide intercapilare, glomerulite focale și segmentare). Aceste forme nu sînt caracteristice SN, dar leziunile respective pot fi evidențiate la biopsia renală.

Fiziopatologia SN

Mecanismele prin care factorii etiologici produc alterări ale membranei bazale glomerulare — caracteristica fundamentală a SN — nu sînt pe deplin cunoscute. Au fost emise multiple ipoteze, care pot fi grupate în extrarenale și renale.

1. *Ipotezele extrarenale* fixează cauza SN în afara rinichiului. Astfel, ipotezele hipotiroidismului (Epstein, 1926) sau a insuficienței corticosuprarenale, ca fiind răspunzătoare de apariția SN, nu sînt reale, ele subliniind doar anumite aspecte ale multiplelor tulburări fiziopatologice din SN și nicidecum factorii care inițiază aceste tulburări.

Dislipidoza (Munck, 1913) sau dis-proteinoza (Nonnenbruch, 1942; Wuhrmann și Wunderly, 1950) susțin apariția de cenapse atipice sau paraproteine, care ar fi cauza primară a bolii, ipoteze infirmate de asemenea de cercetările moderne.

2. *Ipotezele renale* admit că boala este primitiv renală. La clarificarea patogeniei SN un aport deosebit l-au adus cercetările experimentale, care au demonstrat că SN poate fi produs

prin tehnici imunologice, toxice și mecanice.

SN experimentale pot fi produse fie prin injectarea de substanțe toxice (oxid de fier, săruri de mercur, trimetadionă, aminonucleozizi etc.), fie prin ligatura venelor renale sau a venei cave inferioare, dar cel mai bine cunoscut este SN produs prin mecanisme imunologice. S-au utilizat 3 procedee imunologice pentru a provoca SN: injecția de heteroproteine în doze mici și repetate, injecția de imunoseruri heteronefrotoxice după modelul nefritei Masugi și SN prin metode de autoimunizare.

Cercetările experimentale cu imunoseruri heteronefrotoxice au arătat că se poate provoca glomerulonefrită sau SN, variind doza imunoserului injectat, conținutul în sare al alimentației și folosind animale de vârste diferite, SN apărind în special la animalele tinere, cu rație de sare crescută. De altfel, acest fapt a fost demonstrat de Albertini, care consideră că tipul și intensitatea leziunilor glomerulare sînt în funcție de doza de imunoser folosită și de reactivitatea animalului.

Heyman și apoi alți autori au reușit să producă SN experimental la animale prin injectarea intraperitoneală a unei emulsii de rinichi cu adjuvant Freund, odată la două săptămîni.

În acest experiment, poate fi utilizat rinichiul propriu al animalului uninefrectomizat (autoimunizare) sau rinichiul altor animale de aceeași specie (izoimunizare). Adjuvantul Freund trebuie să conțină fie bacili Koch, fie *Hemophilus pertusis*, omoriți. În orice caz, injectarea numai de rinichi sau numai de adjuvant nu provoacă nefropatie. În general, după 6—10 injecții apare un SN, iar în singele unor animale, se pot evidenția anticorpi antirinichi injectat.

Din cele menționate rezultă că cel mai acceptat mecanism de producere a SN primitiv este cel imunologic. Dintre argumentele care vin în spri-

jinul mecanismului imunologic al SN menționăm următoarele:

- declanșarea SN în cursul vaccinațiilor, administrării de medicamente sau la contactul cu alți antigeni străini;

- existența unui interval liber între injectarea proteinei și apariția nefropatiei;

- analogia biologică și histologică între glomerulonefritele experimentale imune și glomerulonefritele proliferative umane;

- scăderea constantă a complementului seric;

- apariția în ser a anticorpilor antirinichi (argument lipsit de valoare, întrucât antigenul renal utilizat nu este bine definit, iar rolul patogen al anticorpilor antirinichi nu este demonstrat) (7).

- evidențierea depozitării, la nivelul pereților capilarelor glomerulare, a imunoglobulinelor și fracțiunilor complementului (11), deși în SN cu leziuni glomerulare minime nu scade complementul seric și nici nu se depozitează imunoglobuline și complement la nivelul capilarelor glomerulare;

- prevenirea apariției SN prin medicație imunosupresoare.

Deși se consideră că prezența de imunoglobulină și complement la nivelul capilarelor glomerulare reprezintă cel mai convingător argument în favoarea patogeniei imune a SN, totuși se pot face unele comentarii. Prezența acestora nu indică obligatoriu o reacție antigen-anticorp, cu atât mai mult cu cât antigenul nu a fost pus în evidență și nu se cunoaște natura sa.

Invers, absența fixării imunoglobulinelor și a complementului la nivelul membranei bazale glomerulare nu reprezintă un argument împotriva originii imunologice, putând fi vorba de reacții imunitare de tip celular sau de reacții în care intervin anticorpi de tip „reaginic”, care sînt foarte greu de evidențiat.

Existența antecedentelor alergice, în sindromul nefrotic pur, a SN de origine alergică, a eficacității terapiei cortizonice sau imunosupresoare se înscriu în favoarea ultimei ipoteze.

În concluzie, se poate afirma că nu se cunosc cauzele și mecanismele SN primitive. Ele pot fi toxice, medicamentoase, infecțioase sau imunologice, însă, pînă în prezent, nu există dovezi indiscutabile.

Tulburările fiziopatologice din SN sînt foarte complexe și se corelează succesiv, constituind un ansamblu coerent. Tulburarea inițială este reprezentată de creșterea permeabilității glomerulare la proteinele plasmatică, rezultînd o proteinurie masivă cu hipoproteinemie consecutivă. La rîndul său hipoproteinemia determină, pe de o parte tulburări ale metabolismului lipidic, iar pe de altă parte scăderea presiunii oncotice, urmată de fuga lichidelor în spațiile interstițiale, avînd drept consecințe edeme și hipovolemie, care, prin stimularea hipersecreției de aldosteron și retenție tubulară crescută de Na^+ , contribuie de asemenea la constituirea edemelor.

Din cele de mai sus rezultă că în SN există *tulburări ale metabolismului protidic, lipidic și hidro-mineral.*

A. Tulburările metabolismului protidic din SN

Proteinuria, cel mai frecvent de tip „selectiv” și rareori neselectiv, a fost explicată prin sintetizarea unor proteine anormale care trec printr-un filtru renal normal, sau prin tulburarea reabsorbției tubulare a proteinelor, ambele ipoteze infirmate în parte de cercetările recente.

Ipoteza reabsorbției tubulare a proteinelor a fost emisă pe baza faptului că în SN se găsesc unele leziuni tubulare descrise sub numele de atroci-toză. În mod normal prin glomeruli filtrează 25—30 g proteine/24 de ore,

iar proteinuria fiziologică este 50 mg/24 de ore, adică 0,04 mg/min, diferența de proteine fiind reabsorbită și catabolizată în întregime la nivelul tubilor, dovada constituind-o bogăția în aminoacizi și polipeptide a singelui venelor renale. Tubii au însă o capacitate limitată de reabsorbție și de metabolizare, care dacă este depășită se acumulează proteine sau lipide la nivelul nefrocitelor, antrenând leziuni cunoscute sub denumirea de atrofitoză.

Lambert consideră că ar exista totuși unele forme de SN în care găsim tulburări ale reabsorbției tubulare a proteinelor.

Mai verosimilă apare însă ipoteza care admite creșterea procentului de proteine filtrate prin glomeruli, datorită creșterii filtrării glomerulare și a concentrației proteinelor în filtratul glomerular. Proteinuria se explică deci prin creșterea permeabilității glomerulare din cauza unor leziuni primare ale membranei bazale glomerulare și secundar ale podocitelor, iar proteinele urinare au origine plasmatică. Pentru aceasta pledează următoarele date:

- identitatea imunochimică a proteinelor urinare cu cele plasmatică la examenul electro- și imuno-electroforetic; se pare că ar exista, totuși, unele diferențe între unele fracțiuni proteice urinare și plasmatică, α_2 - și β -globulinele urinare fiind mai sărace în lipide, iar α_1 -globulinele mai bogate în mucopolizaharide decât cele din sânge;

- trecerea rapidă în urină a albuminei marcate cu ^{131}I injectată intravenos;

- proporționalitatea directă între intensitatea proteinuriei și gradul hipoproteinemiei.

Pe baza cercetărilor experimentale s-a putut concluziona că trecerea proteinelor plasmatică în urină este condiționată de greutatea lor moleculară și de dimensiunile lor, precum și de

dimensiunile porilor membranei bazale.

În raport cu greutatea lor moleculară există o pierdere inegală a fracțiunilor proteice: albumine mai mult decât globuline, iar dintre acestea α_1 și γ mai mult decât α_2 și β -globuline. Dintre α_1 -globuline se pierde indeosebi orosomucoid, dintre α_2 -globuline haptoglobină, iar dintre β -globuline siderofilină.

Pe baza cercetărilor privind permeabilitatea glomerulară față de fracțiunile proteice plasmatică (3) și luând drept termen de comparație pe acela al albuminelor exprimat în procente, pierderea urinară de proteine în SN ar fi următoarea: α_1 -globuline 124%, serine 100%, β -globuline 29%, γ -globuline 27% și α_2 -globuline 13%. Pierderea inegală a fracțiunilor proteice plasmatică se datorează nu numai greutății lor moleculare diferite, dar și modificării dimensiunilor porilor membranei bazale glomerulare, unii pori permițând trecerea unor proteine cu greutate moleculară de 1 000 000.

Proteinuria include și globulinele transportoare de I, Cu (ceruloplasmina), Fe (siderofilina), Zn, hipertensinogenul, factorul heparinic de clarificare, factorii coagulării (antitrombina, protrombina, proconvertina), fracțiuni ale complementului seric și izohemaglutinine. În general, proteinuria din SN depășește 3,5 g/24 de ore sau 2,5 mg/min, fiind în medie de 10—25 g/zi, putând atinge însă și valori de peste 60 g/zi. SN apare întotdeauna când proteinuria depășește 0,20 g/24 de ore/kilocorp.

Cercetările cromatografice urinare arată în SN o hiperaminoacidurie globală, iar în anumite forme etiologice pierderea cu precădere a anumitor aminoacizi. Cercetări efectuate de noi au arătat că excreția aminoacizilor liberi (AAL) și a aminoacizilor totali (AAT) este diferită. Astfel, AAL se





excretă în cantități scăzute față de normal, aspect demonstrat de scăderea *clearance*-urilor majorității aminoacizilor, dovadă că mecanismul reabsorbției tubulare a AAL nu este tulburat în SN. În legătură cu excreția AAT, menționăm faptul că nu este vorba de hiperaminoacidurie prin hiperflux, deoarece în SN există hipoaminoacidemie. Explicația constă în faptul că determinarea AAT include, pe lângă AAL, și aminoacizii care provin din scindarea proteinelor urinare, eliminați în cantități crescute în SN.

În SN se produce o hiperaminoacidurie generalizată, care contribuie sigur la producerea hipoproteinemiei, cunoscând că $1/3$ din azotul total urinar este dat de AA.

Hipoproteinemia a fost explicată prin următoarele mecanisme:

a) Pierderea excesivă de proteine prin urină, concepție admisă de cei mai mulți autori, fiind dovedită existența unei relații strinse între concentrația proteinelor în urină și sînge: cu cît sînt mai crescute diferite fracțiuni proteice în urină, cu atît acestea sînt mai scăzute în sînge și invers. În raport cu pierderile urinare, formula electroforetică a proteinelor plasmatice este următoarea: hipoproteinemie globală cu hiposerinemie, hiper- α_2 (îndeosebi α_2 -macroglobulina Schultze și haptoglobina) și β -globulinemie, γ -globulinele normal scăzute pînă la agamaglobulinemie, iar α_1 -globulinele normale sau foarte ușor crescute (crește îndeosebi α_1 -glicoproteina).

O serie de fapte nu concordă însă cu cele menționate anterior și anume:

— nu există o relație între intensitatea și durata proteinuriei și gradul hipoproteinemiei;

— hipoproteinemia precede proteinuria (Volhard, Aldrich, Lichwitz);

— hipoproteinemia se redresează înaintea reducerii proteinuriei (C.C. Dimitriu);

— hipoproteinemia persistă după dispariția proteinuriei (Debré, C.C. Dimitriu, Zosin, Mănescu);

— proteinurie masivă de 10—12 g/zi timp de 8—10 ani, cu menținerea normală a proteinemiei (Păunescu-Podeanu);

— constatarea că deși adulții sănătoși sintetizează zilnic 50 g albumine noi (Kerk, Adams, Reubi, Cottier), iar nefroticii pierd de regulă 10—12 g proteine prin urină, nivelul seric al proteinelor scade. O producție normală de proteine ar trebui să compenseze pierderile urinare. În general, rareori proteinuria este mai mare decît capacitatea de sinteză a albuminelor de către ficat.

De aici reiese concluzia că hipoproteinemia are și alte explicații în afara proteinuriei (10).

b) Tulburarea sintezei și distrugerii proteinelor. Pe baza unor cercetări efectuate pe animale și om, unii autori au afirmat că în SN există un anabolism proteic crescut. În acest sens s-au adus unele dovezi:

— injectarea de glicină sau metionină, marcate cu izotopi radioactivi, duce la incorporarea lor în proteinele plasmatice de 5 ori mai repede decît la subiectul normal;

— creșterea ratei de înnoire a albuminei plasmatice („turnover rate”);

— creșterea sintezei siderofilinei și γ -globulinelor.

În situațiile menționate nu s-a ținut seama însă de faptul că în SN are loc și o pierdere urinară de aminoacizi, ceea ce determină implicit creșterea incorporării lor în proteinele plasmatice. De asemenea creșterea *turnover*-ului albuminei sau a altor fracțiuni proteice se poate explica și prin trecerea lor în spațiile extravasculare. De altfel datele moderne nu confirmă creșterea anabolismului proteic în SN.

Unii autori afirmă că în SN este tulburat sistemul proteinoechilibrant (proteinocompensator) plasmatic, care stă la baza tulburării metabolismului

protidic. Astfel, Jayle (1954) a demonstrat prezența unei anomalii protido-plasmatice preexistente bolii sau persistând după aceasta. Reducerea stocului proteic prin plasmafereze, diete proteice carentate, hepatopatii cronice, determină apariția mai frecventă a SN la animale și om.

Pe aceeași linie se înscrie incidența crescută a SN la copii, care au masa proteică redusă. Afectarea proteinelor plasmatică ar consta, după unii, în modificări calitative, însă cei mai mulți susțin tulburările cantitative. Pentru explicarea acestora a fost incriminat ficatul — locul de sinteză a albuminelor, sinteză care este considerată a fi crescută.

Janeway și Fahr au arătat existența unui hipercatabolism proteic, mai ales pe seama proteinelor cu greutate moleculară mică, având loc la nivelul nefrocitelor sau al tubului digestiv.

Cauzele tulburării sistemului proteinoechilibrant sînt multiple. Ar putea fi vorba de o afecțiune congenitală, constituțională, a proteinelor plasmatică, care evoluează latent pînă la momentul apariției leziunii renale și a proteinuriei, acestea dezechilibrînd sistemul protidoreglator. Ar fi de asemenea posibil ca proteinele plasmatică să fie afectate de aceeași noxă concomitent cu rinichiul, după cum este posibilă și o dublă afectare (congenitală + noxă nefritigenă). Cei mai mulți autori consideră că principalul mecanism constă în tulburări neuroendocrine ale centrilor metabolismului protidic, în acest sens pledînd apariția SN după traumatisme craniene (Nonnenbruch), vicii glandulare complexe (Langeron), tulburări hipofizare (Hamburger) etc.

c) Transferul proteinelor plasmatică în spațiile interstițiale constituie o altă explicație a hipoproteinemiei. Este cunoscut faptul că, uneori, spațiul de distribuție a albuminelor în SN cu anasarcă poate fi crescut pînă la de 10 ori volumul plasmatic. Concentrația proteinelor lichidului de edem

din SN fiind apropiată de cea plasmatică, se înțelege ușor cantitatea mare de proteine care se află extravascular și extracelular. Se citează cazuri cînd 30% din capitalul proteic se află în lichidele interstițiale, ceea ce demonstrează că transferul de proteine nu este un factor neglijabil. Interesant este faptul că proteinele respective revin intravascular pe măsura retrocedării edemelor.

d) Pierderea proteinelor pe cale digestivă (proteinoree). Cu ajutorul testului polivinilpirolidon I¹³¹, Nusslé și Roger au demonstrat pierderea de proteine prin peretele gastro-intestinal (proteinoree) în SN, uneori de 10 ori mai mare decît normal (normal 8—10 g/zi). De reținut faptul că există și o pierdere importantă de proteine prin salivă, precum și prin prezența enteropatiei exsudative existentă în SN. În orice caz, acest factor este extrem de important în explicarea hipoproteinemiei. În SN are loc deci și o creștere a permeabilității peretelui intestinal datorită unor leziuni ale membranei bazale a epitelului intestinal și care contribuie la producerea hipoproteinemiei. De aici, s-a tras concluzia că sindromul nefrotic ar avea ca substrat leziuni ale membranelor bazale și, deoarece structura membranei bazale este colagenică, s-a apreciat de unii autori, că sindromul nefrotic este o afecțiune de colagen.

Pe lîngă hipoproteinemie, bolnavii cu SN prezintă *disproteinemie*, cu probele de labilitate serică uneori pozitive, datorită următorilor factori:

— pierderea urinară inegală a fracțiunilor proteice;

— schimbarea raportului între anabolismul și catabolismul acestor fracțiuni;

— fragmentarea moleculelor proteice de către rinichi, care ulterior, după reabsorbția tubulară, se adaugă altor molecule proteice.

Cercetările imunobiologice și cromatografice au arătat că unele proteine din SN sînt mai bogate în aminoacizi aromatici decît normal, ceea ce demonstrează *heteroproteinemia*.

Din datele menționate anterior rezultă că în SN există nu numai o hipoproteinemie, dar și o disheteroproteinemie. În același timp există o creștere a AAL serici, atribuită mobilizării crescute a AA din țesuturi, sau tulburării de utilizare și o scădere a AAT (hipoaminoacidemie), în producerea căreia un rol foarte important îl au proteinuria și proteinoreea.

B. Tulburările metabolismului lipidic

Tulburările metabolismului lipidic apar ca o consecință a hipoproteinemiei și se manifestă prin: hiperlipemie cu hipercolesterolemie, creșterea β -lipoproteinelor cu constantă de flotatie mare (Sf 20), lipidurie cu prezența de cristale birefringente în urină. În ceea ce privește ordinea creșterii fracțiunilor lipidice, se remarcă creșterea inițială a trigliceridelor, urmată la un interval de timp oarecare de aceea a colesterolului și fosfolipidelor.

În prezent, există numeroase lucrări care se ocupă de patogenia tulburărilor metabolismului lipidic în SN. Unii autori consideră drept cauză a hiperlipemiei aportul exagerat de lipide. Este drept că la nefrotici creșterea aportului exogen de lipide duce la accentuarea hiperlipemiei, comparativ cu indivizii sănătoși, dar suprimarea aportului nu influențează dezordinile lipidice. Alții atribuie hiperlipemia absorbției crescute de grăsimi, deficitului excreției biliare, existenței unui grad de hipotiroidism, scăderii rezervei alcaline sau retenției de grăsimi pentru menținerea presiunii oncotice etc.

P.P. Lambert și Cl. Malmendier consideră ca factor cauzal de bază

hipoproteinemia, care antrenează tulburări glucido-lipido-proteidice complexe, în care intervin deopotrivă ficatul, țesuturile periferice, plasma și bineînțeles, rinichiul.

1. *Rolul ficatului*. Experimental s-a demonstrat existența unei sinteze crescute de lipide de către ficat, concomitent cu scăderea conținutului în lipide al acestuia. Aceste date nu au fost confirmate la om pe ficatul nefroticilor. Alte cercetări arată că hipoproteinemia antrenează o sinteză crescută de proteine de către ficat, realizată nu numai pe seama albuminelor și globulinelor, dar și pe aceea a constituenților lipidici ai lipoproteinelor (trigliceride, colesterol, fosfolipide) care sînt deversați în plasmă.

Sinteza proteică crescută la nivelul ficatului determină schimbări în echilibrul proceselor oxidative. Astfel, datorită deturnării aminoacizilor din ciclul energetic al lui Krebs se produce diminuarea oxidării acizilor grași. Concomitent, are loc un consum exagerat de glucide pentru a furniza energia necesară sintezei proteice, ajungîndu-se astfel la diminuarea glicogenului hepatic și, uneori, la hipoglicemie.

2. *Țesuturile periferice (mușchi, țesut adipos)*. Cercetările experimentale au demonstrat diminuarea utilizării lipidelor circulante de către mușchi și țesutul adipos. Concomitent, s-a constatat existența unei lipolize periferice crescute, cu mobilizare de acizi grași, care se acumulează la nivelul ficatului, constituind surse de sinteză a lipoproteinelor.

3. *Mecanismul plasmatic*. Grație metodelor imunologice și biochimice, a fost elaborat un nou concept privind lipoproteinele. Este cunoscut astăzi că lipidele plasmiei circulă în strînsă legătură cu proteinele specifice, ceea ce le conferă solubilitatea plasmatică. Lipoproteinele plasmiei normale sînt: α -lipoproteinele, care migrează cu α -globulinele, conțin 50%

proteine, 30% fosfolipide și 18% colesterol sau esterii săi, au greutate moleculară 165 000—400 000, densitate foarte ridicată și coeficient de flotatie (Sf) foarte scăzut; β -lipoproteinele, care migrează cu β -globulinele, conțin 25% proteine, 43% colesterol sau esterii săi, 22% fosfolipide și 10% trigliceride, au greutate moleculară 1 300 000—3 200 000, densitate foarte scăzută, Sf mediu; pre- β -lipoproteinele și chilomicronii, care sînt sărace în proteine, au densitate foarte scăzută și coeficientul de flotatie foarte mare; acizii grași neesterificați, care există în cantități foarte mici în plasmă (1 mEq/l) și sînt în întregime legați de albumină.

Ipoteza lui Gitin care consideră hipodisproteinemia la originea hiperlipemiei este cea mai reală și ea este sprijinită de următoarele fapte:

- corelația inversă între hipoalbuminemie și hiperlipemie;

- creșterea nivelului albuminic este urmată de revenirea la normal a lipemiei;

- sistarea proteinuriei determină, la scurt interval, normalizarea proteinemiei și implicit a lipemiei.

Mecanismul intim prin care hipodisproteinemia produce hiperlipemie a putut fi cunoscut datorită cercetării sistemului fizico-chimic de depurare a plasmei în lipide. În mecanismul de clarificare a plasmei de lipide un rol important îl joacă albuminele și *factorul heparinic de clarificare* (lipoproteinlipaza), care au funcția de coproteine acceptoare. Fiecare moleculă de albumină poate lega 7 molecule de acizi grași și de aceea scăderea albuminelor și pierderea urinară a factorului heparinic de clarificare afectează acest sistem și permite acumularea de β -lipoproteine cu constantă de flotatie mare, care dau aspectul opalescent al serului. Se pare că în SN crește, în plus, factorul inhibitor al *factorului heparinic de cla-*

rificare. Cantitatea crescută de grăsimi din plasmă favorizează captarea colesterolului, care astfel scapă de acțiunea colesteroesterazei, determinînd hipercolesterolemie.

Unele observații nu concordă însă cu simpla relație dintre hipodisproteinemie și hiperlipemie:

- existența de hipoproteinemii extrarenale care nu se însoțesc de hiperlipemie, precum și hipoalbuminemia idiopatică sau analbuminemia congenitală, care evoluează cu colesterol și trigliceride în limite normale;

- hipoproteinemia SN din boala lupică se însoțește de hipocolesterolemie;

- corectarea hipoalbuminemiei nu redresează hiperlipemia;

- existența unei hiperlipemii în absența dezordinilor proteice în unele glomerulite acute.

4. *Rolul rinichiului*. Numeroase cercetări experimentale au încercat să demonstreze rolul rinichiului în producerea hiperlipemiei. Astfel, s-a cercetat activitatea lipoproteinlipazei și conținutul în lipide al parenchimului renal, conținutul în lipide al singelui venos renal comparativ cu cel arterial, precum și efectul uni- sau binefrectomiei asupra concentrației plasmatice a lipidelor. Din toate aceste experimente, nu s-a putut trage vre-o concluzie convingătoare.

Merită, însă, de amintit două fapte în ceea ce privește intervenția rinichiului. Unul se referă la ipoteza lui Reubi privind explicarea hiperlipemiei prin mecanism renal (7). După acest autor, lipoproteinele care filtrează la nivelul rinichiului ar fi scindate în două fracțiuni: fracțiunea proteică, ce se pierde în urină și fracțiunea lipidică, ce se reabsoarbe tubular, contribuind la producerea hiperlipemiei. Acest fapt a fost demonstrat experimental prin injectarea de lipoproteine marcate cu iod radioactiv. Al doilea fapt se referă la eliminarea cu ușurință în urină a α -lipoproteine-

lor, mai puțin a β -lipoproteinelor și deloc a pre- β -lipoproteinelor, această selectare fiind dictată de mărimea moleculelor. Alți autori, pe baza unor cercetări experimentale (nefrectomie, ligatura ureterelor, nefrită toxică) au constatat dispariția lipazei din celulele tubulare, modificare demonstrată și în unele SN experimentale și interpretată ca un defect renal de catabolism lipidic.

În concluzie la originea tulburărilor metabolismului lipidic din SN stă proteinuria care determină hipoproteinemie, pierderea lipoproteinlipazei și atrociroză secundară. La rîndul ei, hipoproteinemia antrenează

creșterea sintezei de albumină, inclusiv pe seama lipidelor de rezervă și un deficit de conversie a β -lipoproteinelor, iar pierderea lipoproteinlipazei prin urină duce la carență de factor „clarificant” al plasmei și implicit la un catabolism deficitar al lipoproteinelor. La acest fapt se adaugă atrociroza, care presupune alterări enzimatice. Deficitul de catabolism al lipoproteinelor plus mobilizarea lipidelor de rezervă antrenează hiperlipemie (creșterea trigliceridelor și a β -lipoproteinelor cu densitate scăzută) și hipercolesterolemie, care duc la lipidurie și prezența de cristale birefringente în urină (fig. 57).

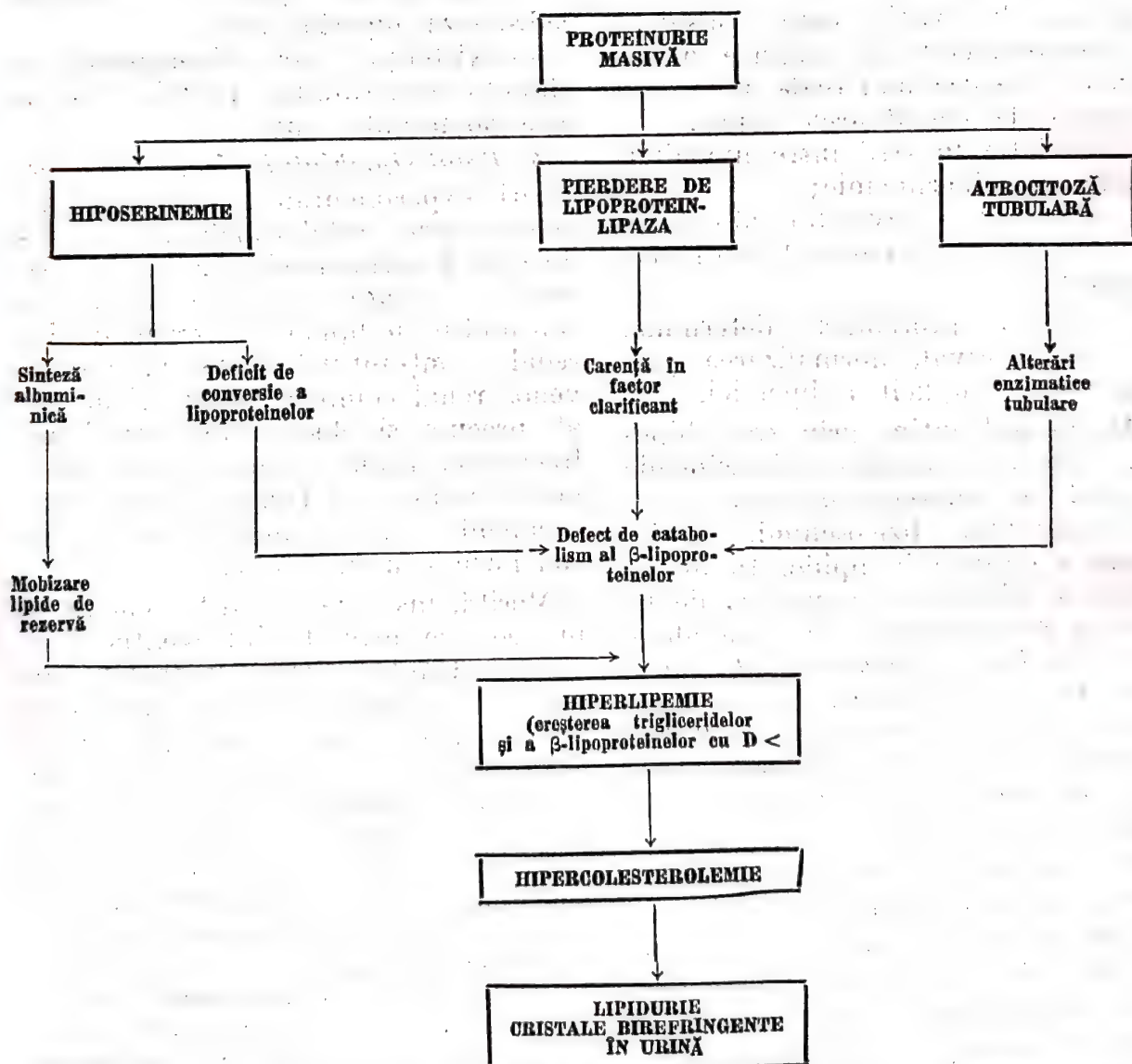


Fig. 57 Fiziopatologia tulburărilor metabolismului lipidic în SN după G. Lagrue și J. Bariety

C. Tulburările metabolismului hidro-mineral

Tulburările echilibrului hidro-mineral sînt caracterizate prin edeme (uneori anasarcă), creșterea ponderală, sete și oligurie cu hiponatriurie. O problemă mult dezbătută este

aceea legată de mecanismul edemului nefrotic (fig. 58).

Conform cercetărilor lui Starling, edemul apare ca o consecință a ruperii echilibrului între cele două forțe opuse care guvernează rămînerea apei în lumenul vaselor: presiunea hidrostatică și presiunea oncotică. Mai recent s-a arătat că în afara celor doi

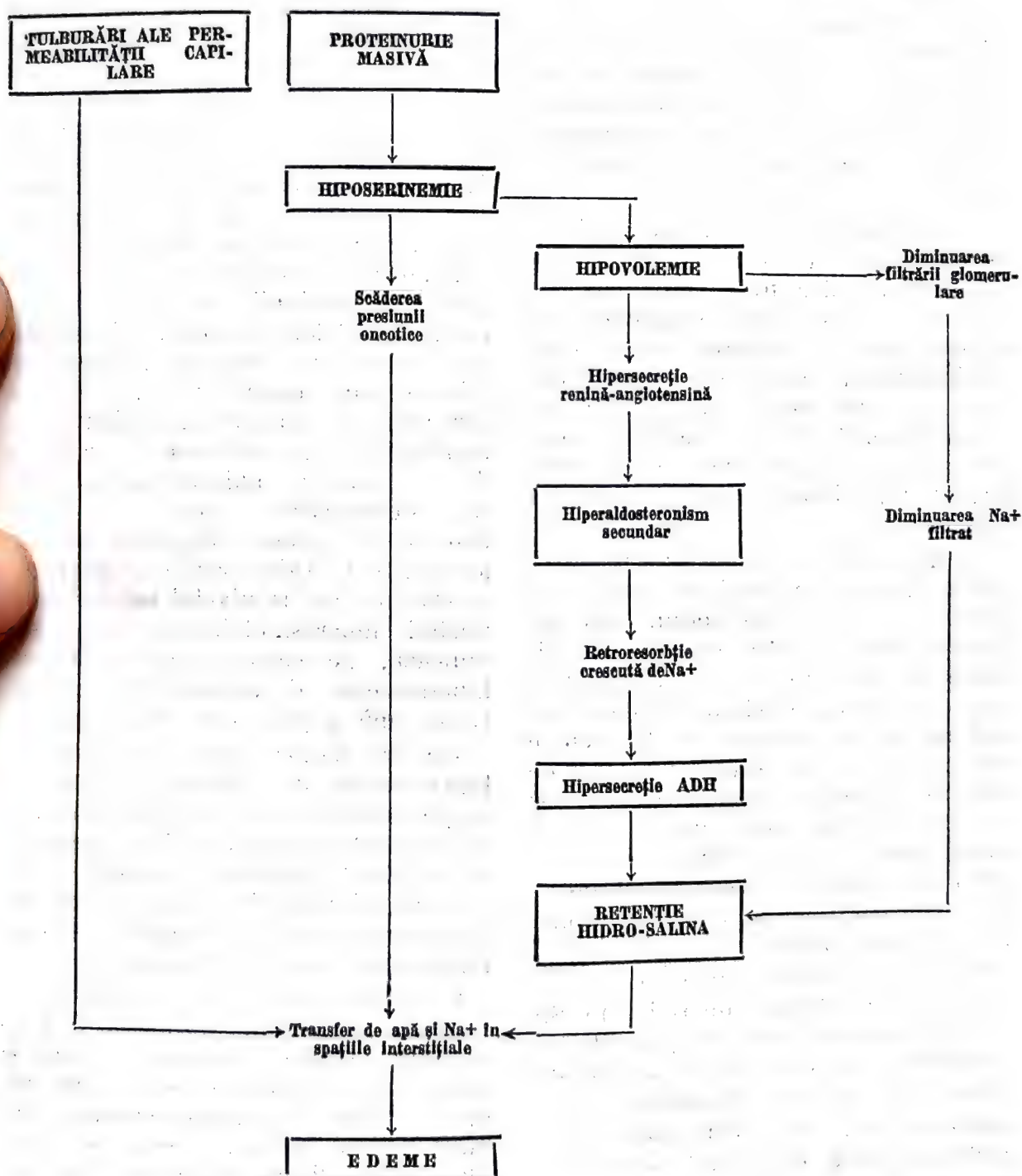


Fig. 58 — Fiziopatologia tulburărilor hidro-electrolitice în SN după C. Lagrue și J. Bariety

factori menționați (presiunea hidrostatică și presiunea coloidosmotică) în patogenia oricărui edem trebuie luați în discuție încă 3 factori: permeabilitatea vasculară, drenajul limfatic și hidrofilia tisulară (a se vedea și capitolul „Funcțiile renale în menținerea homeostaziei volumului și osmolalității lichidelor organismului”).

Aplicând aceste date la mecanismul de producere a edemului nefrotic, reiese că unul din factorii fundamentali îl reprezintă scăderea presiunii oncotice, în SN existând o scădere a proteinelor și, mai ales, a albuminelor, fapt confirmat de măsurătorile directe.

Unele date infirmă, însă, rolul jucat de hipoalbuminemie. Astfel, dispariția edemelor nu se însoțește de creșterea proteinelor sanguine, iar edeme mici pot apărea chiar când modificările proteinelor sanguine lipsesc sau în cazul analbuminemiei congenitale. Aceste constatări demonstrează că nu există vreo relație între gradul hipoalbuminemiei și apariția edemului.

Al doilea factor important în patogenia edemului nefrotic îl reprezintă retenția crescută de sodiu, sub influența unei secreții excesive de aldosteron. Încă de la lucrările lui Widal, Lemierre, Pasteur Vallery-Radot se știe că edemul bolilor renale este în funcție de gradul retenției de sare în organism. Clorura de sodiu și bicarbonatul de sodiu determină osmolalitatea extracelulară ori, conform unei legi generale, mișcările apei urmează fidel modificările osmolalității. Iată pentru ce regimul fără sare duce la topirea edemelor.

Problema retenției de sodiu în SN a fost atribuită, atât incapacității rinichiului insuficient de a elimina sodiul, cât și unui dezechilibru glomerulo-tubular sau reabsorbției complete de sodiu la nivelul tubilor datorită unei cantități mici filtrate glo-

merular. Acestea sînt explicații simple, întrucît este cunoscut faptul că eliminarea Na^+ de către rinichi este în funcție de multiple mecanisme homeostazice generale și, mai ales, de influențe hormonale.

Cercetările lui J.A. Luetscher au demonstrat însă creșterea excreției aldosteronului în urina nefroticilor pînă la de 20 de ori față de normal. Valori normale sau scăzute ale aldosteronului urinar se întîlnesc numai în condițiile scăderii filtratului glomerular. Principalul factor care stă la baza secreției crescute de aldosteron este reprezentat de hipovolemie. Rolul esențial al hipovolemiei în reabsorbția de Na^+ și apă de către rinichi a fost demonstrat de Barst.

Scăderea albuminelor determină scăderea presiunii oncotice, cu trecerea lichidelor în spațiile interstițiale, urmate de edeme și hipovolemie. Hipovolemia excită volum receptorii din atriu și sinusul carotidian care, mobilizînd mecanismele fiziologice de secreție a aldosteronului, măresc descărcările corticosuprarenaliene (a se vedea „Reglarea funcțiilor renale”). Aldosteronul crește reabsorbția de Na^+ la nivelul tubilor, producînd hiperosmolalitate, care stimulează, pe calea osmoreceptorilor, hipersecreția de adiuretină cu retenție de apă și producere de edeme.

Un alt factor care contribuie la hipersecreția de aldosteron este secreția crescută de angiotensină. S-a demonstrat experimental că secreția de renină la animalele nefrotice este crescută, dovadă fiind indicele de degranulare crescut al celulelor mioepiteliale din arteriola aferentă.

Cu toate aceste fapte privind intervenția mecanismului hormonal în producerea edemelor nefrotice, există și unele date îndoielnice. Astfel, în sindromul Conn (hiperaldosteronism primar) lipsesc edemele, ceea ce ne obligă să analizăm și alte mecanisme. Unii autori atribuie un rol important

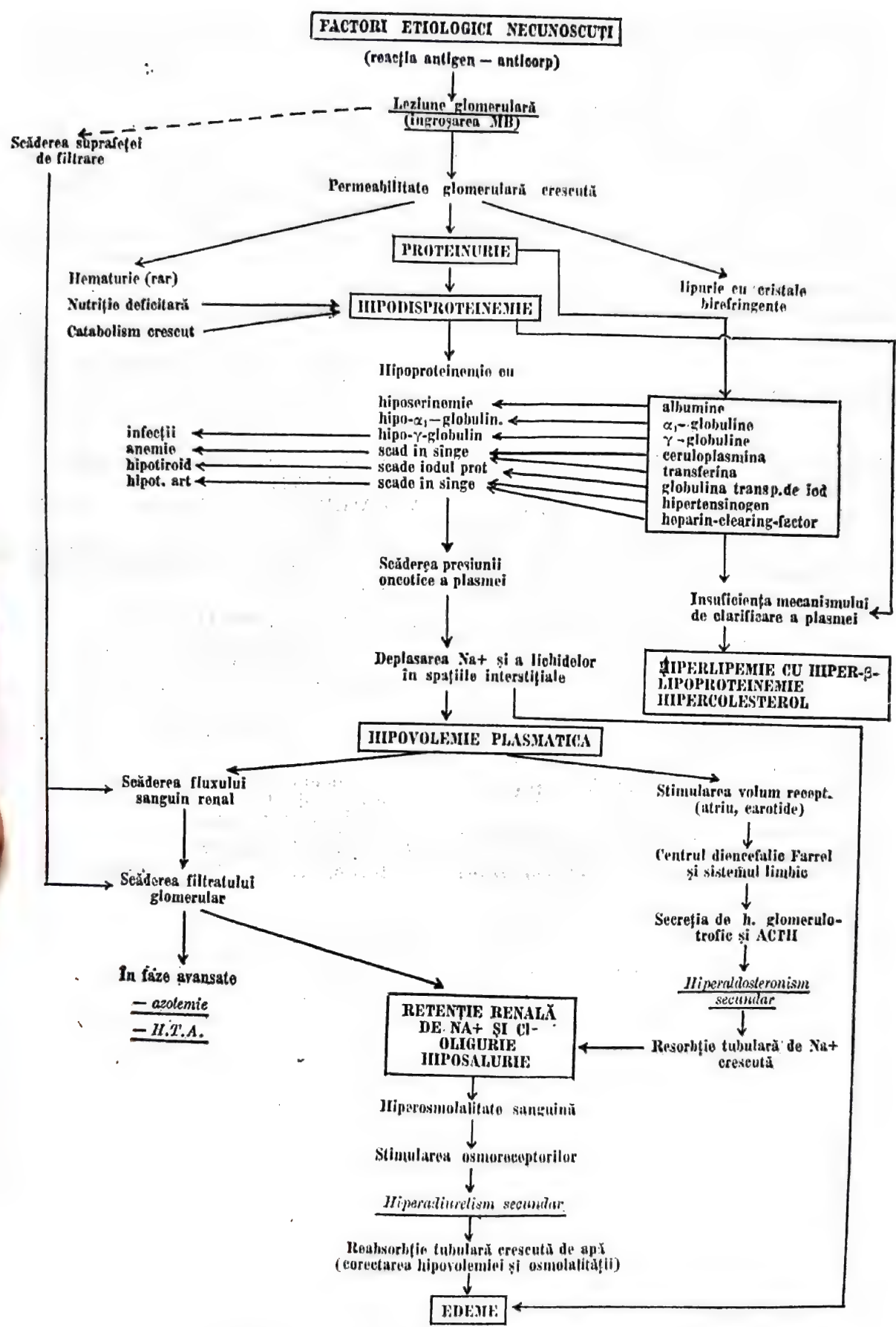


Fig. 59 — Fiziopatologia sindromului nefrotic

creșterii permeabilității capilare, fără a o considera factorul determinant. Ceea ce pare însă paradoxal este faptul că edemul produs prin creșterea permeabilității capilare (alergic, toxic) este bogat în proteine, în timp ce edemul nefrotic este sărac în proteine.

În SN a fost demonstrată creșterea activității hialuronidazei, care depolimerizează mucopolizaharidele substanței intercelulare, ducând la creșterea „hidrofiliei tisulare” și a permeabilității capilare pentru apă. Acești factori, împreună cu hi-

poalbuminemia, duc la scăderea volumului de sânge circulant, care contribuie la rîndul său la mobilizarea mecanismului aldosteronic.

Reabsorbția crescută de Na^+ la nivelul tubilor renali duce la hiponatriurie și la creșterea concomitentă a reabsorbției de apă și la oligurie. Retenția de lichide presupune creșterea ponderală caracteristică stărilor edematoase.

În concluzie, tulburările fiziopatologice din sindromul nefrotic formează un tot unitar, coerent, avînd ca punct de plecare proteinuria (fig. 59).

Bibliografie selectivă

1. ALLEN C. ASTH — The Kidney, Medical and Surgical Diseases, ed. a II-a, Grune and Stratton, New York, 1962.
2. BLAINEY D.J., BREWER B.D. și HARDWICKE J. — Proteinuria and the Nephrotic Syndrome. Renal Disease (Sir Douglas Black, N.F. Jones). Blackwell Scientific Publications, Oxford—Londra—Edinburgh—Melbourne, 1979, p. 383—400.
3. HAMBURGER J. — Nephrologie, Flammarion, Sér. Méd., 1973.
4. KLUTHE B. — Nephrotisches Syndrom. In: „Nierenkrankheiten” (sub red. von Hans Sarre), Georg Thieme, Stuttgart, 1976, p. 184—191.
5. KLUTHE R., SARRE H. — Erkrankungen mit nephrotischen Syndrom. In: „Nierenkrankheiten” (sub red. von Hans Sarre), Georg Thieme, Stuttgart, 1976, p. 326—336.
6. LAGRUE G., BARIETY — *Medicaments*, 1969, 69, 72, 74.
7. REUBI FR. — Néphrologie clinique, ed. a II-a, Masson et Cie, Paris, 1972, p. 234—312.
8. RICHET G., BEAUFILS M. — Néphrologie, physiopathologie clinique, Baillière et Fils, 1971, p. 192—199.
9. URSEA N. — Cercetări imunoelectroforetice și cromatografice în sindromul nefrotic la adult, Teză de doctorat, 1965.
10. URSEA N. — Sindromul nefrotic. In: *Medicina internă* (sub red. I. Bruckner), vol. I, Ed. medicală, București, 1979, p. 641—662.
11. ZOSIN C., FRIES D. — Sindromul nefrotic, Ed. medicală, București, 1968.

SINDROMUL HIPERTENSIUNII NEFROGENE

Hipertensiunea arterială de origine renală sau nefrogenă este cea mai frecventă dintre toate hipertensiunile arteriale (HTA) secundare, incidența ei fiind diferit apreciată de autori în-

tre 3—30% din totalitatea hipertensiunilor. Marea diferență statistică se explică prin lipsa de investigare a bolnavilor respectivi. În prezent, se apreciază că 10—14% din totalitatea HTA, o reprezintă cele nefrogene.

Etiologie

HTA nefrogenă apare în două circumstanțe: boli ale parenchimului renal, uni- sau bilaterale (hipertensiunea arterială renoparenchimatoasă -HRP) și leziuni vasculare renale (hipertensiune arterială renovasculară -HRV) (tabelul XIII)

I. Hipertensiunea renoparenchimatoasă

Hipertensiunea renoparenchimatoasă apare de la început sau pe parcursul evoluției bolilor parenchimatoase renale, acute sau cronice. Dintre acestea, o mențiune specială merită nefropatiile glomerulare acute, subacute și cronice, primitive sau secundare (postinfecțioase, amiloidoză, colagenoze, diabet zaharat, graviditate etc.), în care HTA apare cu cea mai mare frecvență dintre toate bolile parenchimatoase renale.

O altă grupă de boli în care poate să apară HTA o constituie nefropatiile interstițiale, în care incidența HTA este mult mai scăzută decât în glomerulopatii. Hipertensiunea arte-

rială poate să apară în evoluția nefropatiilor interstițiale metabolice (gută, nefrocalcinoză, oxaloză) sau al pielonefritelor cronice. Este de reținut faptul că pielonefritele cronice (nefritele interstițiale urologice) apar mai frecvent consecutiv a 3 cauze: malformații urologice, reflux vezico-ureteral și litiază renală.

Este cunoscut faptul că pielonefritele cronice pot fi de două tipuri: pielonefrite cronice atrofice unilaterale și pielonefrite cronice bilaterale, primele necesitând intervenție chirurgicală, iar secundele tratament medical. Dar HTA poate să apară și în cursul evoluției nefritelor interstițiale specifice. Astfel, în cursul tuberculozei renale, HTA apare cu o frecvență de 10—15%.

Deși nu sînt afecțiuni parenchimatoase, prin răsunsetul pe care îl au asupra rinichiului, hidronefrozele uni- sau bilaterale se pot însoți de asemenea de hipertensiune arterială.

În 1/3—2/3 din cazurile de polichistoză renală poate să apară o hipertensiune arterială care are mecanisme de producere diferite:

CLASIFICAREA ȘI ETIOLOGIA H.T.A. DE ORIGINE RENALĂ

| I. H.T.A. din bolile parenchimat. renale | | II. H.T.A. prin leziuni vasculare renale (hipertensiunea renovasculară) | |
|---|---|--|---|
| Afecțiuni bilaterale A. | Afecțiuni unilaterale B. | A. Leziuni vasculare directe | B. Anomali vasculare renale nestenozante congenitale sau dobândite |
| C. Leziuni vasculare indirecte (compresii vasc. intrinseci) totdeauna unilaterale | | | |
| 1. Glomerulonefrite: a) GNF difuză acută b) GNF difuză subacută c) GNF cronică 2. Glomeruloscleroză diabetică 3. Amiloidoză renală (secundară) 4. Boli de collagen: a) Poliarterita nodoasă b) LED c) Sclerodermia 5. Nefropatia gravidică 6. Nefropatia gutoasă 7. Polichistoza renală 8. Nefropatia hipercalemică 9. Pielonefrita cronică bilaterală 10. Nefropatiile tubulare acute | 1. Pielonefrita cronică unilaterală 2. Tuberculoza renală cu stenoză ureterală 3. Nefrita de irradiație 4. Malformații congenitale parenchimotoase: a) Agenezia renală b) Aplazia renală c) Hipoplazia congenitală renală d) Ectopia renală e) Rinichiul în potcoavă f) Rinichiul dublu g) Alte malformații 5. Atrofia parenchimatosa renală unilaterală | 1. Leziuni vasculare bilaterale; a) Stenoza bilaterală a vaselor renale mari de origine: — aterosclerotică — displazică b) Stenoza bilaterală a vaselor mici prin: — ateroscleroză — neurofibromatoză — H.T.A. esenț. compl. — HTA malignă — arterite inflam. 2. Leziuni vasculare unilaterale: a) Ocluzia incompletă a arterei renale prin: — aterom — displazie fibromusculară — disecția aortei sau a art. renale b) Ocluzia completă a arterei renale — bruscă (embolie) — infarct renal — lentă (tromboză) — infarct renal | 1. Agenezia și atrezia arterei renale 2. Artere renale aberante multiple 3. Vena renală stângă periaortică 4. Vasul aberant polar inferior 5. Malformațiile vasculare intrarenale 6. Aneurismul arterei renale 7. Fistula arteriovenoasă renală 1. Tumori renale și perirenale 2. Chistul solitar renal și chisturile perirenale 3. Chistul hidatic renal și perirenal 4. Pseudochistul renal 5. Hematomul renal și perirenal 6. Abscesul renal sau perirenal 7. Traumatismul renal 8. Fibroza perirenală 9. Banda fibromusculară congenitală compresivă 10. Torsiunea pediculului renal și ptoză renală 11. Uropatia obstructivă (hidronefroză) 12. Alte cauze de compresie extrinsecă a pediculului renal |

— asocierea unei anomalii vasculare, care trebuie cercetată sistematic prin arteriografie renală;

— existența unei pielonefrite cronice supraadăugate;

— compresia unei artere renale de către chisturile renale.

O ultimă grupă de boli parenchima-toase în care poate să apară HTA sînt tumorile renale, mai ales cele secre-tante de renină. În acest sens, cităm tumorile benigne ale aparatului juxta-glomerular, tumorile Wilms, chistul intrarenal unic, tumori care apar la tineri, se însoțesc de hipertensiune arterială severă și hiperaldosteronism secundar care retrocedează la ablația tumorii. Uneori, tumorile renale sînt foarte mici, greu de evidențiat radio-grafic. În asemenea situații, este utilă dozarea comparativă a reninei în sin-glele din ambele vene renale.

În sfîrșit, menționăm că și în insufi-ciența renală cronică ajunsă în fază terminală, indiferent de etiologie, apare HTA explicată de relația anormală dintre sistemul renină-angiotensină și balanța sodiu-apă. În mod normal, cînd sodiul este reținut, nivelul reninei plasmatice scade. În insuficiența re-nală cronică nu se întîmplă așa ceva și ca urmare crește tensiunea arteri-ală datorită nivelurilor plasmatice cres-cute ale reninei și angiotensinei.

II. Hipertensiunea renovasculară

Hipertensiunea renovasculară repre-zintă creșterea presiunii arteriale pro-vocată de o boală obstructivă a vascu-larizației arteriale renale, potențial curabilă printr-un tratament chirur-gical (renovascularizare sau nefrecto-mie). Frecvența leziunilor arterei renale la hipertensivi este diferit apreciată între 2% (Smith) și 15% (Maxwell). Existența unei afecțiuni a arterei renale nu poate fi făcută responsabilă de HTA în toate cazurile, fiind nece-

sare investigații speciale pentru a putea aprecia dacă boala renală este cauza sau reprezintă un factor agra-vant al HTA.

Dintre cauzele HRV cea mai frec-ventă o reprezintă stenoza arterei re-nale. Leziunile care duc la constitui-re stenozei arterei renale au sediul predominant în intimă, medie sau adventice.

a) Leziunile cu punct de plecare intimal constau în aterom cu sediul de obicei în jumătatea proximală a arterei, bilateral, sau mai rar endar-terita fibroasă segmentară. Stenoza arteriosclerotică apare la oamenii în vîrstă, în special la bărbați, placa de aterom putînd fi situată la nivelul ostiumului arterei renale, pe primii centimetri ai arterei renale sau distal, în plin parenchim renal. Inițial, apare o placă de aterom subintimal, care se îngroașă progresiv prin depozitarea continuă de material mucoid. Intima se poate ulceră și în acest caz trombo-citele agregă, formîndu-se coaguli, care pot da naștere unor embolii în vasele intrarenale. Stenoza de arteră renală de natură aterosclerotică poate fi întîlnită și la normotensivi.

b) Leziunile predominante ale mediei pot îmbrăca aspecte diferite:

— fibroză perimusculară subadven-ticială, leziunile fiind în stratul super-ficial al mediei;

— hiperplazie fibromusculară, care dă aspectul de „colier de perle“;

— fibroză difuză a mediei, reali-zînd uneori aspectul precedentei.

Stenoza prin displazie fibromuscu-lară este un termen general aplicat unui grup de boli care apar la persoane mai tinere, în deosebi la femei, afec-tînd mai mult rinichiul drept decît pe cel stîng. Cea mai cunoscută este hiperplazia fibromusculară, caracteri-zată prin apariția unui material mixo-matos în grosimea mediei. Aceasta duce la dislocarea țesutului elastic și permite

formarea de anevrisme intramurale disecante, care redus apoi lumenul vaselor renale, sau dau naștere infarctelor renale. Disecția vasculară poate evolua în mod insidios sau dramatic cu colici nefretice, hematurie macroscopică și apariția bruscă a unei HTA. Aneurismul se poate rupe retroperitoneal și să determine șoc hipovolemic și moarte. Rezultatele tratamentului chirurgical în stenoza prin displazie fibromusculară sînt mai bune decît în stenoza aterosclerotică.

c) Leziunile predominant adventiceale duc la fibroză periadventiceală.

d) Stenoza arterei renale poate fi produsă și prin alte mecanisme: anevrisme, tromboze, embolii, fistule arterio-venoase sau compresii ale pediculului renal (benzi fibrotice, tumori, chisturi, hematoame).

e) Stenoza congenitală a arterei renale va fi luată în discuție după eliminarea celorlalte cauze. S-au descris HRV și prin leziuni ale venei renale, îndeosebi prin tromboză (Hamburger, Milliez, Gregy și colab.).

Patogenia hipertensiunii nefrogene

Pentru a înțelege patogenia hipertensiunii nefrogene este necesar a reaminti rolul rinichiului în menținerea homeostaziei tensionale și procedeele experimentale de producere a hipertensiunii de origine renală.

Rolul rinichiului în homeostazia tensională

Este cunoscut faptul că rinichiul intervine în menținerea homeostaziei tensionale prin 4 mecanisme:

Secreția de substanțe cu acțiune hipertensivă

Secreția de substanțe cu acțiune hipertensivă, cea mai importantă fiind secreția de renină.

Întrucît aceasta determină formarea de angiotensină și apoi de aldosteron, se vorbește, în prezent, de *sistemul renină-angiotensină-aldosteron* (a se vedea „Reglarea activității renale”).

Principalele acțiuni ale angiotensinelor sînt următoarele:

a) Produc contractia musculaturii netede a vaselor, uterului și intestinului, efect exercitat prin intermediul receptorilor specifici membranari dife-

riți de cei ai noradrenalinei. Pe șobolani, s-a demonstrat că aportul redus de sodiu scade afinitatea angiotensinei II pentru receptorii săi vasculari, în timp ce hipertensiunea experimentală și blocada ganglionilor vegetativi o cresc.

Datorită efectului lor puternic vasoconstrictor (de 10—25 de ori mai puternic decît al noradrenalinei) și care se exercită asupra tuturor teritoriilor vasculare, inclusiv coronarele, angiotensinele au acțiune hipertensivă. De asemenea, prin efect asupra miometrului angiotensinele au acțiune ocitocică.

Angiotensina III acționează ca și angiotensina II asupra mușchilor netezi, însă efectul său este de 5 ori mai mic decît al acesteia.

b) Stimulează secreția de aldosteron de către zona glomerulată a corticosuprarenalei, acțiune care nu este strict specifică, întrucît este stimulată cu intensitate mult mai mică și secreția de glucocorticoizi de către zona fasciculată a CSR. Similar ACTH, angiotensinele determină formarea de cAMP în zona glomerulată a CSR, receptorii fiind însă diferiți.

c) Stimulează secreția de catecolamine prin acțiune directă asupra sistemului adrenergic: medulosupraren-

nală și neuronii periferici ai sistemului ortosimpatic. La nivelul medulo-suprarenalei provoacă depolarizarea celulei cromafine ducând la intrarea Ca^{2+} în celulă, condiție necesară cuplajului excitație-secreție. La nivelul neuronilor ganglionari simpatici determină eliberarea de noradrenalină care se însoțește de eliberarea de dopamin- β -hidroxilază. În plus, angiotensinele acționează asupra sistemului nervos central, fiind demonstrată existența de receptori specifici ai angiotensinelor la nivelul ariei postreme, centrului vagal cardiac din bulb, organului subfornical, regiunii paraventriculare, nucleilor supraoptici și a neurohipofizei, regiuni neprotejate de bariera maningeă.

Acțiunea angiotensinelor asupra zonelor menționate, în special asupra ariei postreme din bulb și a nucleului submedial din mezencefal, produce hipertensiune arterială. Mecanismul principal prin care se realizează acest efect este creșterea tonusului simpatic (creșterea rezistenței periferice) și în mod secundar creșterea debitului cardiac. Acțiunea pasivă se exercită prin intermediul receptorilor de tip adrenergic.

Din sumația efectelor periferice vasoconstrictoare, a acțiunii stimulante asupra sistemului simpatic periferic și a celor centrale rezultă puternica acțiune hipertensivă a angiotensinelor.

d) *Alte acțiuni:* angiotensinele au efect reflex bradicardizant, datorită hipertensiunii arteriale determinată de creșterea rezistenței periferice. Bradicardia dispăre la atropină și bivagotomie. Asupra rinichiului au acțiune vasoconstrictoare corticală, diminuând astfel filtrarea glomerulară și, datorită acestei acțiuni, reduc pasager natriureza.

Mai mult, s-a demonstrat că angiotensina renală reduce secreția de renină, independent de modificarea fluxului sanguin intrarenal, acțiune care se exercită asupra aparatului juxtaglomerular printr-un mecanism de *feedback* negativ.

Prin acțiune asupra sistemului nervos central, angiotensina II stimulează secreția de ADH, fiind astfel un factor reglator al bilanțului hidric.

Angiotensinele stimulează metabolismul oxidativ, sinteza de ADN și ARN, activitatea adenilatciclazei, sinteza de cAMP și cea de cortizol.

În concluzie, ambele angiotensine (II și III) au efecte similare, cu diferența că efectele angiotensinei III sînt de intensitate mult mai mică.

Secreția de aldosteron de către zona glomerulată a corticosuprarenalei este stimulată de angiotensina II, angiotensina III (sau ambele), ACTH și concentrațiile plasmatice ale sodiului și potasiului. Există și alți stimulatori ai secreției de aldosteron de importanță mai mică: ionii de amoniu, cesium, rubidium, cAMP și serotonina (a se vedea capitolul „Reglarea activității renale”).

În prezent, se știe precis că angiotensina răspunde de hipersecreția de aldosteron din următoarele circumstanțe: după hemoragii, depleție de sodiu, HTA malignă, insuficiență cardiacă, ciroză hepatică, sindrom nefrotic și sarcină.

Aldosteronul stimulează reabsorbția sodiului și secreția potasiului la nivelul tubului contort distal. Aceleași efecte le are la nivelul celulelor mucoase ale colonului și glandelor salivare. De aici, rezultă că aldosteronul provoacă hipertensiune prin dublu efect: retenție de sodiu și, deci, creșterea lichidelor extracelulare și depleție de potasiu cu eliberarea secundară de renină și deci, vasoconstricție. În unele hiperaldosteronisme secundare nu apare totuși hipertensiune arterială (insuficiență cardiacă, sindrom nefrotic).

Controlul secreției de renină.

Mecanismele care controlează secreția de renină își au sediul intrarenal la nivelul aparatului juxtaglomerular sau extrarenal, mai ales la nivelul siste-

mului adrenergic (nervi simpatici și catecolamine circulante).

Teoria baroreceptorilor sau teoria „întinderii receptorilor”. Stenoza parțială de arteră renală, produsă experimental sau patologic la mamifere și om, determină ischemie renală și secundar hipersecreție de renină. Acest fapt a fost confirmat prin dozarea reninei în singele recoltat din vena renală a rinichiului ischemic.

Reducerea calibrului arterial, indiferent prin ce mecanism, se însoțește de numeroase consecințe hemodinamice renale: reducerea debitului sanguin, a presiunii intravasculare (și deci a tensiunii parietale) și a variațiilor sistolodiastolice ale presiunii de perfuzie. Dar reducerea debitului sanguin renal determină scăderea aportului de oxigen și a filtratului glomerular. Cercetînd separat fiecare dintre factorii menționați, Skinner și colab. (1964) au arătat că scăderea presiunii medii de perfuzie a sistemului arterial renal este singurul factor care stimulează secreția de renină.

Modificările de presiune din arterele sau arteriolele renale sînt înregistrate de baroreceptorii intrarenali sau mai corect de tensioreceptorii situați în pereții lor.

Modificările presiunii transmurale apar ca o consecință a modificării presiunii intraluminală și mai puțin a presiunii interstițiale. În condițiile creșterii presiunii venoase renale (strictură de venă cavă, insuficiență cardiacă dreaptă), ocluziei ureterului și a perinefritei poate crește presiunea transmurală.

S-a demonstrat prin diferite modele experimentale că orice modificare a tensiunii pereților arteriali se însoțește de modificări ale secreției de renină. Scăderea presiunii de perfuzie se poate produce chiar în absența oricărei modificări a fluxului sanguin renal sau a distribuției acestuia între compartimentele medular și cortical.

Este cunoscut faptul că rinichiul posedă un sistem propriu de autoreglare a circulației. Astfel, chiar dacă presiunea medie de perfuzie variază între 80 și 180 mm Hg, fluxul sanguin renal, filtrarea glomerulară și fracția filtrată sînt menținute la valori normale. Acest fapt nu poate fi realizat decît prin vasodilatația arteriolelor aferente, care menține debitul în ciuda scăderii presiunii din aortă.

Aplicînd legea lui Poiseuille, se poate demonstra că scăderea presiunii cu 50% este compensată de creșterea calibrului vasului cu 20% pentru a menține un debit neschimbat. În același timp, însă, tensiunea parietală diminuează, ceea ce antrenează hipersecreție de renină. Conform legii lui Laplace, tensiunea parietală (T) este egală cu produsul dintre presiunea transmurală (P) și raza vasului (r) ($T = P \times r$). Dar întrucît P a diminuat (–50%) mai mult decît a crescut r (+20%) rezultă o scădere efectivă a tensiunii parietale. Acest mecanism se întîlnește în experimentul Goldblatt (pensă pe artera renală), într-o primă fază strictura arterială provocînd o vasodilatație renală (autoreglare), perioadă în care ischemia renală declanșează hipersecreție de renină, ulterior, tonusul vasoconstrictor renal refăcîndu-se și secreția de renină diminuînd.

În concluzie, conform acestei teorii, scăderea presiunii de perfuzie excită tensioceptorii intraparietali din arteriolele aferente, care comandă secreția de renină.

Teoria maculei densa. Pe baza cercetărilor experimentale, s-a demonstrat că secreția de renină este în funcție de concentrația sodiului din singele care perfuzează rinichiul. De fapt, adevărul stimul îl reprezintă concentrația sodiului din urina tubulară. Receptorul care înregistrează variațiile concentrației sodiului din urina tubulară distală este macula densa. La rîndul său, concentra-

ția sodiului din urină este în funcție, pe de o parte, de cantitatea filtrată glomerular, iar pe de altă parte, de cea reabsorbită la nivelul tubului proximal și al ramurii ascendente Henle. Unii autori (Bander și colab.) susțin că scăderea concentrației de sodiu din urina tubulară distală determină hipersecreția de renină. Rezultă o cantitate de angiotensină II, care va duce la arterioloconstricție și implicit la reducerea filtratului glomerular. În plus, depleția sodată determină hipovolemie cu aceeași consecință: reducerea filtratului glomerular. Dar reducerea acestuia, înseamnă scăderea cantității de sodiu filtrată glomerular și deci din urina tubulară distală, ceea ce reprezintă un nou stimul de secreție reninică.

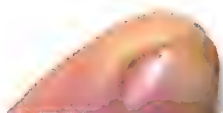
Alți autori, dimpotrivă, consideră că stimulul secreției de renină ar fi creșterea concentrației de sodiu din urină (Mayer și colab., Cooke și colab., 1970) fapt confirmat experimental de Thurau și colab. Aceste date contradictorii au dus la elaborarea unei noi concepții. Astfel, Nash (1968) consideră că adevăratul stimul nu îl reprezintă sarcinia sodată intratubulară, ci debitul de sodiu reabsorbit la nivelul maculei densa.

În prezent, teoria maculei densa are la bază un substrat anatomic: contactul dintre celulele mioepiteliale și macula densa. Astfel, un contact scăzut duce la creșterea secreției de renină și invers. Dar contactul dintre aceste formațiuni depinde de conținutul în sodiu al urinei tubulare distale. La rîndul său, concentrația în sodiu determină volumul urinar. Cu cît volumul urinar este mai mare cu atît contactul este mai strîns și secreția de renină redusă și invers. Stimulul de la nivelul maculei densa este transmis celulelor mioepiteliale pe căi anatomice numai în condițiile în care presiunea sanguină sistemică este sub 90 mm Hg.

Secreția de renină și volemia. Diminuarea masei sanguine, fără alte modificări ale mediului interior, determină creșterea secreției de renină și, implicit, a angiotensinei. Invers, expansiunea lichidelor extracelulare scade secreția de renină de către rinichi. La om, în condiții de volemie constantă, dar prin modificări ale repartiției masei sanguine, cum se întâmplă în ortostatism, se produce o creștere a secreției de renină. Activitatea reninică plasmatică ajunge la valori minime după aproximativ 10 ore de clinostatism (25,3—3,1 mg/l/min), în schimb, chiar după 5 minute activitatea reninică plasmatică crește, pentru ca după 120 minute de ortostatism să atingă valori de 4 ori mai mari. Prin ortostatism se produce o redistribuție a masei sanguine, în special în sistemul venos: sistemul venos al jumătății inferioare a corpului se supraincarcă, în timp ce sistemul venos supradiafragmatic se reduce, astfel producîndu-se diminuarea volemiei intratoracice. În asemenea condiții, intervine un mecanism extrarenal, probabil sistemul adrenergic.

Teoria simpatică. Componentele vasculare și tubulare ale rinichiului sînt inervate de fibre adrenergice și colinergice, iar stimularea nervilor simpatici renali sau perfuzia de catecolamine mărește eliberarea de renină. Aceste efecte sînt mediate de către receptorii β -adrenergici, iar cAMP este mediatorul intracelular al secreției de renină.

Secreția crescută de renină din hipertiroidism, efort, stres, ortostatism, hemoragie etc., se explică tocmai printr-o activitate simpatică crescută. De asemenea, stimularea ariei prezoare mezencefalice crește secreția de renină, în timp ce stimularea hipotalamusului o reduce. Toate aceste efecte nu sînt însă abolite prin denervare renală, ceea ce demonstrează că secreția de renină este produsă prin mecanisme diferite.



Deși rolul catecolaminelor circulante nu este încă bine precizat, s-a demonstrat că perfuzia de norepinefrină, epinefrină și izoproterenol în artera renală, în concentrații suprafiziologice, stimulează elaborarea de renină.

Teoria umorală. În afară de catecoli, secreția de renină este și sub controlul Na^+ , K^+ Ca^{2+} , angiotensinei II și adiu-retinei. Astfel, administrarea de *potasiu* reduce activitatea reninei plasmatică, în timp ce restricția acestuia crește activitatea reninei plasmatică. La aceste modificări, secreția de aldosteron se comportă invers față de secreția de renină. În prezent, nu se cunoaște foarte clar efectul *sodiului*. Experimental, perfuzarea în artera renală a cîinelui a unei soluții saline hipertone suprimă eliberarea de renină fără modificări hemodinamice detectabile. *Calciul* acționează direct asupra celulelor mioepiteliale, inhibînd secreția de renină. *Angiotensina II* exercită un efect direct prin *feedback* negativ asupra secreției de renină și poate influența distribuția fluxului sanguin intrarenal; de asemenea, crește nivelul hormonului anti-diuretic circulant. *Hormonul antidiuretic*, în concentrații fiziologice, acționează direct asupra celulelor mioepiteliale inhibînd eliberarea reninei.

Controlul reflex al secreției de renină. Orice scădere a volemiei (hemoragie, depleție sodică, ortostatism) se însoțește de scăderea presiunii venoase centrale și implicit a gradului de umplere a atrilor. La acest nivel se află localizați tensioreceptori. Cercetări experimentale numeroase, pe diferite specii animale, în condiții de narcoză sau rinichi denervat, au stabilit că volemia crescută exercită voloreceptorii auriculari, în absența modificărilor hemodinamice intraauriculare, producînd diminuarea secreției de renină. Acest fapt demonstrează că voloreceptorii atriali sînt aferenți inhibitorii ale tonusului simpatic. De altfel, volemia crescută diminuează activitatea electrică a nervilor renali.

Reglarea prin feedback. Secreția de renină este controlată prin mai multe mecanisme *feedback* negative:

a) produșii care rezultă din acțiunea reninei cresc presiunea sanguină și volumul lichidian extracelular, prin acțiunea directă vasoconstrictoare a angiotensinei și prin reabsorbția crescută de sodiu la nivelul tubului contort distal mediată de aldosteron:

b) angiotensina II inhibă secreția de renină fără alterarea presiunii de perfuzie și fără modificarea sodiului din tubul distal;

c) conținutul în sodiu din tubul distal acționează prin macula densa stimulînd secreția de renină. Angiotensina II formată local provoacă constricția arteriolei aferente reducînd filtrarea glomerulară și implicit cantitatea de sodiu din tubul distal. Rezultatul acestor efecte îl constituie scăderea secreției de renină.

Din cele de mai sus rezultă că secreția de renină se corelează perfect cu modificările hemodinamice (hipotensiune arterială, hipovolemie sau modificări ale repartiției masei sanguine), bilanțul sodat și secreția de aldosteron.

Este important de reținut faptul că secreția crescută de renină agravează și chiar declanșează fenomene de insuficiență renală, angrenînd un cerc vicios (fig. 60).

În afara secreției de renină, rinichiul secretă și alte substanțe cu acțiune hipertensoare cum ar fi: VEM (Vaso-Excitator Material), ferentazina, amine presoare, nefrotensina, renopresina etc. Aceste substanțe au însă o importanță mai mică față de sistemul renină-angiotensină.

În schimb, sinteza inadecventă a prostaglandinei E_2 (PGE_2) la aproximativ 20% din bolnavi, poate contribui la predominanța sistemelor vasopresoare și la geneza anumitor hipertensiuni arteriale.

Creșterea prostaglandinei F_2 ($\text{PGF}_{2\alpha}$) poate produce hipertensiune arterială.

lă fără a fi nevoie de intervenția sistemului renină-angiotensină. Ea provoacă constricția arterelor și venelor, crește întoarcerea venoasă, stimulează sistemul nervos simpatic și crește debitul cardiac, dar inhibă secreția de renină.

Tobian a demonstrat că creșterea perfuziei renale determină creșterea secreției de lipide vasodepresoare.

În orice caz, investigarea simultană a sistemului vasopresor (renină-angiotensină și $\text{PGF}_{2\alpha}$) și vasodepresor (PGA_1 și PGE_2) permite o înțelegere mai

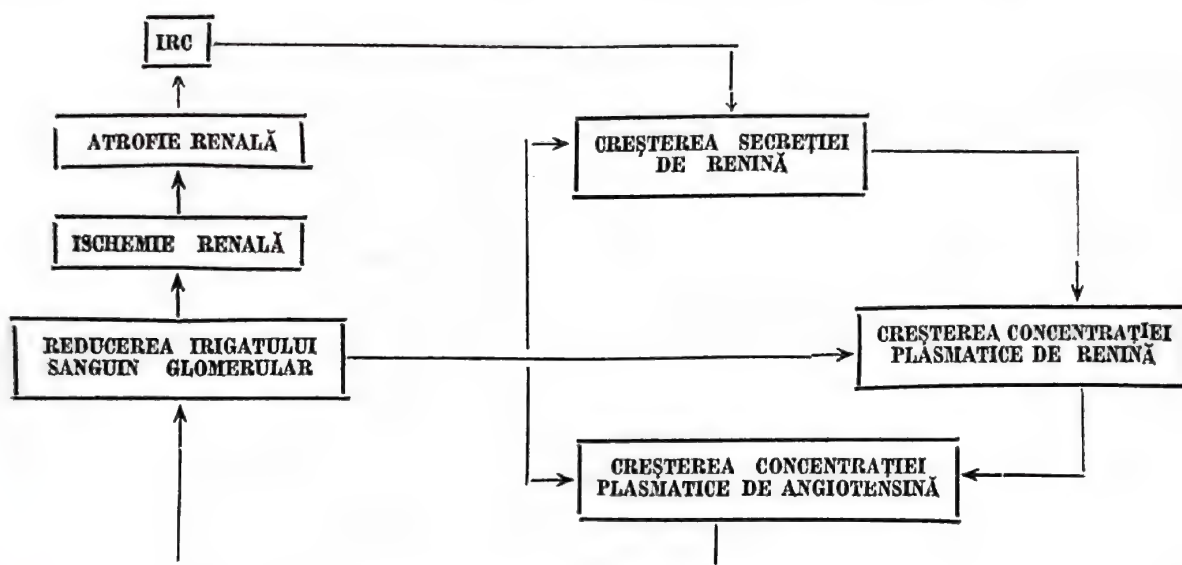


Fig. 60 — Mecanismul IRC prin hipersecreție de renină.

Secreția de substanțe cu acțiune hipotensoare

Este dovedit că celulele interstițiale renale secretă substanțe cu acțiune hipotensoare de tipul prostaglandinelor. În prezent se cunosc mai bine acțiunile a două prostaglandine: PGE_2 și PGA_1 cu acțiune hipotensoare (reglează sistemul nervos simpatic).

La originea acestor substanțe stă deficitul de kalikreină al rinichiului. Kalikreinele renale reglează excreția renală de sodiu și scindează peptidele din sânge eliberând bradikinina, considerată în prezent „insulina hipertensiunii”. Bradikinina produce vasodilație, stimulează eliminările de Na^+ și apă prin rinichi și stimulează secreția renală de PGE_2 . Unii autori, ținând seama de originea sa în medulara rinichiului, numesc această prostaglandină *medulină*.

clară a patogeniei hipertensiunii nefrogene.

Inactivarea unor substanțe presoare extrarenale (funcția antihipertensivă)

Acest fapt a fost demonstrat prin apariția HTA după binefrectomie — hipertensiunea renoprivă —, care ar avea la bază două mecanisme:

a) acumularea în plasmă de substanțe presoare ca urmare a inactivării sau a neeliminării lor de către rinichi distruși sau absenți. O dovadă în acest sens o constituie hipercatecolaminemia din insuficiența renală.

Un rol important îl joacă substanțele extrarenale de tipul „renine-like” secretate de creier și glandele submaxilare;

b) retenția de sodiu și apă și implicit creșterea volemiei. De altfel, în prezent

se discută foarte mult despre mecanismul patogen al HTA: hipervolemie — vasoconstricție.

Tulburările metabolismului Na^+ și al apei

Relația dintre rinichi și corticosuprarenală este de necontestat, iar rolul rinichiului în eliminarea Na^+ nu suferă comentarii.

Este cunoscut faptul că reabsorbția tubulară a sodiului este în funcție de 3 factori:

a) *Filtrarea glomerulară*. Cantitatea de sodiu filtrat este în funcție de mărimea filtratului glomerular. Variațiile filtratului glomerular pot modifica excreția urinară a sodiului: reducerea filtratului glomerular se însoțește de scăderea eliminării sodiului, disproporționată față de reducerea filtratului glomerular. Se știe însă, că, numai 1% din cantitatea de sodiu filtrată se elimină în urină și în plus, creșterea filtratului glomerular nu este urmată întotdeauna de natriureză crescută.

Unii autori consideră că elementul esențial este raportul dintre filtratul glomerular și cantitatea de sodiu reabsorbită: balanța glomerulo-tubulară.

Alți autori (Gertz și colab.) au emis o ipoteză conform căreia creșterea filtrării glomerulare duce la dilatarea tubilor proximali și a volumului tubular și, implicit, la creșterea reabsorbției sodiului. Cercetările ulterioare n-au confirmat existența unei relații între filtrarea glomerulară și diametrul tubular, iar reabsorbția tubulară proximală a sodiului este independentă de volumul tubular.

b) *Hormonii min., glucocorticoizi*. În prezent, numeroase fapte dovedesc că hormonii mineralocorticoizi controlează reabsorbția tubulară a sodiului. Dacă inițial, s-a considerat că ei acționează numai la nivelul tubului contort

distal, în prezent, s-a demonstrat că aceștia acționează și la nivelul tubului contort proximal.

c) *Expansiunea volumului extracelular*. Cercetările experimentale au demonstrat că scăderea volumului lichidian extracelular determină creșterea reabsorbției tubulare proximale a sodiului și invers. Wardener și colab. consideră că expansiunea volumului extracelular duce la secreția unui *hormon natriuretic*, care scade reabsorbția sodiului la nivelul tubului contort proximal. Nu se știe unde se secretă acest factor (hormon) natriuretic. Alți autori susțin că reabsorbția sodiului la nivelul tubilor renali este în funcție de raportul dintre presiunea hidrostatică și cea coloidosmotică din capilarele peritubulare. Astfel, creșterea presiunii hidrostatice diminuează reabsorbția, iar creșterea presiunii coloidosmotice crește reabsorbția sodiului.

În condițiile în care rinichii sînt lezați, se produce scăderea filtrării glomerulare, crește secreția de aldosteron și scade eliminarea de sodiu. În plus, se modifică receptivitatea tubilor la acțiunea factorilor hormonal și apar modificări ale secreției factorului natriuretic.

Există numeroase dovezi privind rolul sodiului în producerea HTA (epidemiologice, clinice, terapeutice, experimentale). Cert este că retenția de sodiu, schimbă raportul Na^+/K^+ la nivelul peretelui vascular, făcînd să crească reactivitatea vasculară la acțiunea catecolaminelor chiar la concentrații fiziologice plasmatice ale acestora.

Procedee experimentale de producere a hipertensiunii arteriale nefrogene

Există numeroase procedee experimentale de producere a unei hipertensiuni arteriale nefrogene. Dintre aces-

tea cele mai importante și devenite clasice sînt următoarele:

1. *Crearea unui obstacol pe calea urinară excretorie*: ligatura unuia sau a ambelor uretere la iepure (Straus, Rautenberg, 1910) sau cîine (Hartwich), este urmată de apariția HTA.

2. *Nefrectomia subtotală*: ablația a mai mult de jumătate dintr-un rinichi generează HTA (Paessler, Janeway și Cash).

3. *Iradierea rinichilor cu raze X*, administrarea de seruri nefrotoxice, metale grele etc. provoacă leziuni de nefroangioscleroză cu HTA secundară (Hartman, Bolliger, Doub).

4. *Stenozarea incompletă a arterei renale*: Goldblatt (1934), urmat de Pasteur Vallery-Radot, Bloudin, Israel, Cachin, au demonstrat că pensarea uneia sau a ambelor artere renale la cîine, este urmată de HTA. dacă se pensează doar o arteră, HTA este slabă și inconstantă, iar dacă se pensează ambele artere diminuînd fluxul sanguin renal, în 10—20 minute, apare hipertensiunea arterială. Dacă stenozarea este prea puternică, apare și insuficiența funcțiilor secretorii cu creșterea consecutivă a ureei.

Varianta Selye la șobolan. Întrucît la șobolan, artera renală stîngă iese din aortă mai jos decît cea dreaptă, Selye a aplicat constricția pe aortă între cele două artere renale, reglînd constricția în așa fel încît să fie suprimată filtrarea în rinichiul stîng, păstrînd însă irigația sanguină. Rezultatul este apariția unei HTA maligne cu leziuni renale importante.

5. *Crearea unei perinefrite constrictive* (Page) prin înfășurarea rinichiului în celofan sau mătase. Se formează o chingă fibroasă care comprimă rinichiul deci jenează circulația intrarenală. Goldblatt consideră că este o variantă a tehnicii sale pentru că chinga fibroasă comprimă inclusiv pediculul renal.

6. *Nefrectomia bilaterală*. Nesler este primul autor care a provocat la iepuri HTA prin nefrectomie bilaterală. Cer-

cetările sale au fost reactualizate recent cînd s-a introdus dializa extrarenală prin care s-au menținut în viață animalele respective. Asemenea cercetări au fost efectuate de Grollman, Muirhead, Vanata, Kolff și Page, denumind acest tip de hipertensiune, *hipertensiune renoprivă*. Autorii respectivi au demonstrat că dacă la animalele binefrectomizate și hipertensive li se trece singele printr-un rinichi sănătos, dispăre hipertensiunea arterială, fapt considerat ca o dovadă că rinichiul sănătos are o funcție antihipertensivă.

Leonards și Heisler susțin că această HTA se datorează retenției de sare și apă, iar Orbison, Christian și Peters pretind că au produs HTA prin perfuzie de soluție fiziologică la animale binefrectomizate; alți autori (Kolff, Page, Carceron, Fleyer, Koletsky) au demonstrat însă că HTA renoprivă se produce în afara oricărei încărcări cu sare și apă.

Merrill, Hamburger și în parte Kolff pun la îndoială hipertensiunea renoprivă, aducînd drept argument existența de bolnavi binefrectomizați ținuți în viață prin hemodializă la care nu apare hipertensiune arterială.

Hipertensiunea renovasculară experimentală

În anul 1934 Goldblatt a demonstrat că pensarea unei artere renale antrenează apariția rapidă a unei hipertensiuni arteriale. De atunci, a devenit clasic că orice hipertensiune produsă prin jena fluxului sanguin în artera renală este o hipertensiune prin mecanism Goldblatt. Modelele experimentale sînt însă variabile:

a) *Hipertensiune arterială Goldblatt cu doi rinichi* este produsă prin clamparea arterei unui rinichi, celălalt rinichi fiind sănătos. În acest caz, apare creșterea reninei în singele periferic și în rinichiul cu artera clampată,

corespunzător diminuării presiunii de perfuzie locală, dar inadecvată echilibrului hidro-sodat al organismului. Consecutiv, cresc angiotensina, aldosteronul și implicit reabsorbția tubulară proximală de sodiu, care determină hipertensiune arterială. Rinichiul sănătos înregistrează aceste modificări și mobilizează mecanisme compensatorii: stopează secreția și sinteza reninei și crește natriureza. Acest tip de hipertensiune este caracterizat printr-un disincronism total al funcțiilor endocrine și excretorii ale celor doi rinichi.

Dacă creșterea tensională este rapidă și severă, rinichiul sănătos poate să aibă o natriureză importantă, astfel încât va fi stimulată secreția de renină a rinichiului cu artera pensată. În acest caz, apare o hipertensiune malignă caracterizată prin bilanț sodic negativ, sete, slăbire, insuficiență renală și dezordini hematologice. Dacă, însă, creșterea presiunii arteriale se face progresiv și pe o perioadă îndelungată de timp, rinichiul sănătos pierde proprietățile sale de compensare a dezordinilor declanșate de rinichiul cu artera clampată, iar hipertensiunea arterială apărută în acest caz, se datorează în special retenției de sodiu.

Interesant este faptul că după câteva zile, renina din sângele periferic revine la valori normale în ciuda persistenței hipertensiunii arteriale. Pickering consideră că mecanismul renină-angiotensină funcționează doar în primele zile ale hipertensiunii arteriale experimentale. Apoi, intervine un mecanism extrarenal, care poate fi diferit:

— mecanism neuroreflex: creșterea presiunii arteriale declanșată de substanțele umorale provoacă alterări structurale vasculare, care modifică distensibilitatea zonelor barosensibile;

— imposibilitatea rinichiului de a metaboliza renotrofina hipofizară datorită ischemiei renale (nu ar mai secreta hipertensinază).

Dacă clamparea arterei renale se ridică pînă la două luni de la aplicare,

presiunea arterială revine la normal. După acest interval de timp, hipertensiunea persistă, chiar dacă clamparea arterei renale este ridicată. Se apreciază că persistența hipertensiunii arteriale se datorează constituirii leziunilor în rinichiul controlateral. Oricum, mecanismul hipertensiunii arteriale îl constituie hipersecreția de renină, dovada cea mai bună fiind faptul că tratamentul cu inhibitorii sistemului renină-angiotensină previne sau normalizează hipertensiunea arterială Goldblatt cu doi rinichi.

b) *Hipertensiune arterială Goldblatt cu un rinichi* este produsă prin clamparea arterei unui singur rinichi, celălalt fiind extirpat chirurgical, concomitent sau după clamparea arterei.

Dacă în hipertensiunea arterială Goldblatt cu doi rinichi, intervenția mecanismului renină-angiotensină nu mai poate fi pusă la îndoială, în hipertensiunea arterială Goldblatt cu un rinichi, opiniile sînt contradictorii.

Administrarea inhibitorilor sistemului renină-angiotensină are o mică influență asupra hipertensiunii și numai dacă se administrează cu câteva zile înainte de intervenția chirurgicală. Este posibil ca inițierea hipertensiunii să țină de sistemul renină-angiotensină, dar menținerea presiunii ridicate să se datoreze altor factori, dovadă fiind și faptul că extirparea rinichiului solitar nu normalizează presiunea arterială. S-a sugerat că hipertensiunea arterială se datorează acumulării de sodiu și apă prin reducerea numărului de nefroni. Acest lucru este parțial valabil întrucît efectuarea unei anastomoze uretero-cave normalizează presiunea arterială în momentul în care se declampează artera renală, fără să se modifice volumul lichidian extracelular.

Hipertensiunea arterială Goldblatt pe un rinichi unic este rezultatul a 3 efecte:

— retenția directă de sodiu prin acțiunea angiotensinei;

— acțiunea aldosteronostimulantă a angiotensinei;

— scăderea perfuziei rinichiului respectiv, datorită efectului vasoconstrictor al angiotensinei inclusiv pe vasele renale.

Oricum, animalul redevine normotensiv după declamparea arterei numai în condițiile în care mai există o masă de țesut renal funcțional. Probabil, în momentul declampării se eliberează în circulație prostaglandine sau alte substanțe vasodepresoare care explică normalizarea presiunii arteriale.

c) *Hipertensiunea arterială Goldblatt bilaterală* este produsă prin obstacol pe ambele artere renale. În acest caz, situația este asemănătoare cu hipertensiunea Goldblatt cu un rinichi, aparind o hipertensiune arterială malignă. Se pare că există 3 faze în dezvoltarea hipertensiunii arteriale:

— *Faza I*: imediat după clamparea arterelor renale apare hipertensiune arterială datorită secreției crescute de renină și implicit apariției de angiotensină II în concentrație ridicată. Angiotensina II determină vasoconstricție puternică, ceea ce explică hipertensiunea arterială.

— *Faza a II-a*: renina și angiotensina scad sau revin la normal, dar hipertensiunea arterială persistă, datorită efectului vasoconstrictor al angiotensinei, dar mai ales retenției sau redistribuției sodiului și a apei. Extirparea chirurgicală a rinichiului afectat este urmată de normalizarea presiunii arteriale.

— *Faza a III-a*: după luni și ani de zile, hipertensiunea arterială este menținută de modificările vasculare care apar în rinichiul controlateral, iar renina și angiotensina nu par să joace vreun rol important. Ablația chirurgicală a rinichiului afectat nu normalizează presiunea arterială.

În concluzie, în toate aceste modele experimentale, esențiale pentru producerea hipertensiunii arteriale sînt

două elemente: bilanțul sodiului și secreția de renină.

De multe ori există o secreție de renină, inadecvată bilanțului sodic.

Retenția de sodiu și angiotensina II duc la hipertensiune arterială prin mai multe mecanisme, care se interferează:

1. Retenția de sodiu și implicit de apă crește volumul lichidian plasmatic și secundar debitul cardiac. În acest caz, intervine prompt autoreglarea perfuziei tisulare prin creșterea rezistenței periferice și ca urmare se instalează hipertensiune arterială.

2. Retenția vasculară de sodiu crește reactivitatea mușchilor netezi la acțiunea substanțelor vasoconstrictoare.

3. Angiotensina II are un puternic efect vasoconstrictor, crescînd astfel rezistența periferică și determinînd hipertensiune arterială.

4. Angiotensina II are un efect nervos central stimulînd secreția de catecoli și provocînd hipertensiune arterială.

5. Angiotensina II are acțiune de stimulare a secreției de aldosteron și, implicit, retenție de sodiu crescută cu consecințele sale.

6. Modificarea complianței și distensibilității vaselor ca rezultat al schimbării repartitiei sodiului și apei între diferitele sectoare ale organismului.

Fiziopatologia stenozei de arteră renală. Stenoza arterei renale reduce fluxul sanguin renal și deci filtrarea glomerulară, numai în condițiile în care lumenul arterei renale se reduce cu 70%, sau gradientul de presiune la nivelul stenozei este mai mare de 40 mm Hg. Altfel, intră în joc mecanisme de autoreglare locală care mențin constante fluxul sanguin și filtrarea glomerulară.

Pensarea arterei renale la animale, nu determină totdeauna hipertensiune (Pickering, Prinzmetal, Wilson etc.) după cum s-au observat și la om stenoze

ale arterei renale fără hipertensiune arterială (Dustan, Holley 1964). De aici rezultă că relația cauzală între stenoza arterei renale și hipertensiune, nu este obligatorie.

Stenoza arterei renale pe o lungime mai mare reduce mult mai mult fluxul sanguin decât stenoza severă dar pe o lungime scurtă. Este de remarcă faptul că reducerea fluxului sanguin este proporțional mai mare decât aceea a filtrării glomerulare datorită creșterii fracției filtrate.

Rinichiul cu stenoză semnificativă a arterei renale retroresoarbe mai mult sodiu și apă la nivelul tubului contort proximal ca urmare a reducerii presiunii hidrostatice, datorită scăderii fluxului sanguin renal și a creșterii presiunii oncotice în capilarele peritubulare, rezultat al creșterii fracției filtrate. Alți autori pun retroresorbția crescută de sodiu și apă pe seama redistribuirii fluxului sanguin intrarenal către zona corticală, care are o capacitate mai mare de reabsorbție.

Indiferent de mecanism, urina care provine din rinichiul cu stenoză de arteră renală este în cantitate mai mică și cu un conținut scăzut în sodiu, comparativ cu urina din rinichiul controlateral sănătos. În schimb, conține o cantitate mai mare de substanțe neresorbabile, inclusiv creatinină. Osmolalitatea urinară globală este crescută.

Volumul rinichiului cu artera stenozată se reduce, inițial prin pierderea lichidelor, ulterior, prin atrofia ischemică renală.

Hipertensiunea renovasculară umană

În HRV umană găsim aceleași mecanisme și tulburări fiziopatologice pe care le-am descris la HRV experimentală. Fără îndoială, rolul preponderent îl deține relația dintre secreția

de renină și bilanțul sodic. Faptul că nu există totdeauna o stare de echilibru între acești factori explică insuccesele pe care le obținem prin inhibarea farmacologică a sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Inhibarea acestui sistem se poate realiza prin interceptarea mai multor verigi:

- blocarea secreției de renină cu β -blocanți;
- inhibarea reacției enzimatică renină-angiotensinogen;
- inhibarea reacției enzimatică: enzimă de conversie — angiotensină I;
- inhibarea fixării angiotensinei II pe receptorii vasculari.

Întrucât aceste metode n-au dat rezultatele scontate, este evident că în HRV umană intervin și alți factori: secreția altor substanțe vasopresoare, anomalii ale factorilor hipotensori renali etc.

Hipertensiunea renoparenchimatoasă umană

În general, factorii enumerați în patogenia HRV intervin și în HRP cu unele particularități în funcție de afecțiunea de bază. Astfel:

— HTA din glomerulonefrita difuză acută și din nefropatia gravidică apare mai ales ca rezultat al hipervolemiei indusă de retenția hiperosmolară de sodiu și clor (hiperaldosteronism secundar) și mai puțin prin activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

— HTA din glomerulonefritele cronice apare prin intervenția a numeroși factori: secreția de renină și alte substanțe vasoactive, scăderea secreției de substanțe hipotensoare renale, retenție hidro-salină.

— HTA din pielonefritele cronice, tuberculoza renală și poliarterita nodosă apare printr-un mecanism Goldblatt intrarenal, dovada constituind-o hiperplazia aparatului juxtaglo-

merular. În vecinătatea focarului inflamator apare o endarterită proliferativă și fibroză intimă a vaselor mici și mijlocii, localizate în special în medulara rinichiului.

— HTA din nefropatia diabetică apare ca o consecință a macro- sau microangiopatiei diabetice, indiferent de forma anatomo-clinică.

— HTA din polichistoza renală se datorează comprimării arterelor renale sau intrarenale de către chiste — mecanism Goldblatt intra- sau extrarenal — la care se pot adăuga anomalii vasculare renale sau apariția de leziuni inflamatorii interstițiale cu afectare secundară a vaselor intrarenale.

HTA nefrogenă indiferent de tipul său apare ca o consecință a intervenției a 3 categorii de factori:

1. *Factori mecanici*. Numeroși autori (Bright, Toynbee, Traube, Bier) consideră drept mecanism al HTA existența unei jene mecanice în circulația sanguină renală, care ar avea răsunet asupra hemodinamicii generale.

2. *Factori nervoși*. Hipertensiunea ar apărea ca rezultat al unor reflexe produse de modificările circulației renale. Există însă multiple contraargumente față de intervenția mecanismului nervos, dintre care cele mai semnificative sînt:

— denervarea pediculului renal sau simpatectomia nu împiedică apariția HTA (Heymans și colab., Pasteur Vallery-Radot, Blondin, Israel, Cachin);

— HTA renală experimentală diferă de cea produsă prin rezecția nervilor depresori carotidieni și preaortici;

— comprimarea arterei unui rinichi transplantat, celălalt fiind extirpat, face să apară HTA (Blalock și Levy, Glenn, Child și Hener).

3. *Factori umorali*. Rinichiul ischemic descarcă în circulație substanțe presoare, dintre care cea mai importantă este renina. Dar nu totdeauna la bolnavii cu ischemie renală uni-

sau bilaterală s-a pus în evidență creșterea reninei în vena renală sau în restul circulației. De asemenea, efectul circulator care se atribuie angiotensinelor nu amintește decît parțial tabloul hemodinamic al hipertensiunii nefrogene. Fiziopatologia HTA nefrogene apare deci a fi foarte complexă, la producerea ei concurînd numeroși factori care se stimulează reciproc și se interferează succesiv.

În concluzie, HTA nefrogenă are la bază mecanisme presoare renale și extrarenale.

1. *Mecanismele presoare renale* sînt:

— hiperfuncția sistemului renină-angiotensină-aldosteron;

— creșterea volumului lichidelor extracelulare;

— mecanisme renoprive;

— metabolizarea deficitară a factorilor presori (sau lipsa de eliminare)

— deficit de factori hipotensori renali

2. *Mecanismele presoare extrarenale* constau în creșterea reactivității arteriolare și / sau apariția leziunilor vasculare ireversibile. La aceasta concură diverși factori:

a. *Endocrini* — hiperaldosteronismul secundar care alterează gradientii Na^+ , Cl^- favorizînd transmineralizările;

— hipofizari — hipersecreția de ADH care duce la hipervolemie;

— factorul 3 natriuretic care controlează reabsorbția Na^+ în tubii renali.

b) *Neurogeni* — produc hipersimpaticotonii prin readaptarea β -receptorilor sino-carotidieni și periferici

c. *Metabolici* (celulari) — creșterea mucopolizaharidelor acide sau utilizarea defectuoasă a angiotensinei care cresc reactivitatea vasculară.

Clinic, simptomatologia HTA nefrogene este comună cu a celorlalte forme etiologice de HTA (esențială sau secundară), cu unele particularități pe care le prezentăm succint în cele ce urmează.

Hipertensiunea renoparenchimatoasă

Hipertensiunea renoparenchimatoasă este dominată de manifestările nefropatiei (uni- sau bilaterale) care a generat-o. Diagnosticul presupune deci, recunoaşterea iniţială a nefropatiei pe baza semnelor şi simptomelor caracteristice şi, ulterior, a hipertensiunii arteriale respective. Dacă HRP nu prezintă elemente absolut caracteristice, în schimb HRV prezintă unele particularităţi care impun multiple investigaţii paraclinice pentru a o recunoaşte şi a o diferenţia de alte hipertensiuni, în special de HTA esenţială.

Hipertensiunea renovasculară

Hipertensiunea renovasculară necesită multiple metode de investigare care furnizează date caracteristice. Astfel:

a) *Anamneza* are o pondere deosebită şi poate sugera existenţa unei HRV în următoarele circumstanţe:

— instalarea unei hipertensiuni arteriale înainte de 35 ani sau după 55 ani, la un subiect fără antecedente familiale de hipertensiune;

— accentuarea bruscă a unei hipertensiuni preexistente după ce am exclus feocromocitomul şi adenomul secretant de aldosteron;

— existenţa unor traumatisme lomboabdominale în antecedente sau a unor dureri abdominale sau lombare intense, apărute brusc, cu sau fără hematurie, care au precedat cu puţin timp instalarea hipertensiunii;

— orice bolnav cu „hipertensiune malignă”, în special *de novo*, cu proteinurie mică şi cu funcţie renală bine păstrată;

— lipsa de răspuns al unei hipertensiuni severe la tratamentul antihipertensiv.

b) *Examenul fizic* evidenţiază o hipertensiune arterială sistolodiastolică sau iniţial numai diastolică. În plus, uneori poate fi găsit în cadranul superior abdominal un suflu continuu, ceea ce poate fi sugestiv de stenoză de arteră renală. Apare mai frecvent în stenoza de arteră renală, prin displazie fibromusculară decât în cea aterosclerotică. Există stenoze de arteră renală semnificativă fără suflu abdominal, după cum există suflu abdominal şi la subiecţii cu aortă abdominală foarte sinuoasă.

— Existenţa unei hipokaliemii severe, cu sau fără hiponatremie dar cu tendinţă la alcaloză, mărturie a unui hiperaldosteronism secundar trebuie să evoce hipertensiunea renovasculară.

c) *Modificări caracteristice ale unor teste specifice de investigare* a hipertensiunii renovasculare cum ar fi: urografia, arteriografia renală, nefrograma izotopică, nefroscintigrama, testul Howard, dozarea reninei, angiotensinei, aldosteronului etc.

1. *Examenul radiologic* furnizează date importante şi în special urografia şi arteriografia renală.

Urografia minutată, cu clişee precoce şi tardive, folosind în plus perfuzia cu manitol sau uree — testul „washout” — evidenţiază modificări morfologice şi funcţionale caracteristice hipertensiunii renovasculare:

— inegalitate volumetrică între cei doi rinichi, diferenţa fiind de peste 1,5 cm. Rinichiul cu arteră stenozată este mai mic datorită reducerii volumului de sânge, de lichid interstiţial şi de urină şi ca urmare a atrofiei parenchimului;

— neregularităţi ale conturului renal datorate infarctelor renale sau unor focare pielonefritice;

— prezenţa de ancoşe pe bazinet şi ureterul superior ca expresie a dezvoltării circulaţiei colaterale;

— inegalitate nefrologică pe filmele precoce, adică opacifierea cu peste

două minute mai târziu a rinichiului ischemic, datorită reducerii fluxului sanguin renal și a filtrării glomerulare de partea respectivă;

— inegalitatea pielică pe filmele tardive, adică hiperconcentrarea tardivă a produsului de contrast de partea ischemică — „*urographie trop belle*“. Aceasta se datorează modificării raportului între apa filtrată, apa reabsorbită, ceea ce permite retenția în sistemul pielocaliceal a unei cantități crescute de substanță de contrast;

— inegalitatea testului *washout* în sensul întârzierii de partea stenozei.

Arteriografia renală globală sau selectivă se poate executa prin două metode: aortografia translombară și metoda Seldinger (cateterizarea arterei renale via artera femurală). În prezent, se folosește numai tehnica Seldinger. Arteriografia renală prezintă următoarele indicații:

— hipertensiune arterială apărută brusc, după un episod dureros abdominal sau lombar, după un traumatism renal, fără antecedente familiale hipertensive;

— subiecți hipertensivi sub 40 ani, fără alte cauze de hipertensiune;

— subiecți hipertensivi în vîrstă, a căror hipertensiune evoluează malign, fără antecedente familiale hipertensive;

— prezența unui suflu abdominal continuu în cadranul superior;

— existența unei asimetrii renale morfologice sau funcționale sau prezența de calcificări în hil.

Arteriografia renală evidențiază arterele renale principale și ramurile lor, precum și colateralele accesorii anormale.

Ea poate furniza următoarele imagini:

— opacitate rotunjită atașată arterei — anevrism;

— opacifiere rapidă venoasă — fistulă arteriovenoasă;

— îngustarea unui segment urmată uneori de dilatație — stenoză;

— absența injectării arterei — tromboză totală. Există însă și tromboze parțiale sau repermeabilizări;

— imagine în „colier de perle“ — hiperplazie fibromusculară.

Pe baza explorărilor radiologice, pot fi obținute patru tipuri de cauze de HTA nefrogenă;

a. Obstacole subrenale cu sediul uretral, vezical sau ureteral și care, datorită răsurnetului lor renal, pot genera hipertensiune arterială.

b. Alterări renale unilaterale (hidronefroza, rinichi cu chiste multiloculare, rinichi tuberculoși, rinichi în potcoavă) pot produce hipertensiune prin ischemie renală.

c. Sindrom de „rinichi mic — arteră mică“, constituit din rinichii mici congenitali, rinichii mici ai pielonefritei și rinichii mici posttraumatici, întotdeauna existînd o diminuare a calibrului arterei respective (aplazie, displazie, hipoplazie segmentară, hipoplazie armonioasă organoidă).

d. Leziuni vasculare renale care se manifestă prin: stenoza (cel mai frecvent), tromboza și anevrisme.

2. Explorările izotopice — scintigrama renală și nefrograma izotopică sînt valoroase și completează examenele radiologice.

a. **Scintigrama renală** furnizează următoarele aspecte:

— diferența de talie între cei doi rinichi, rinichiul ischemic fiind mai mic;

— amputația unor zone scintigrafice ca expresie a unor zone infarctizate.

b. **Nefrograma izotopică** (renograma izotopică), mult mai valoroasă decît precedentă, se execută prin injectarea i.v. de hippuran radioactiv, concomitent cu măsurarea radioactivității din dreptul fiecărui rinichi. Normal, se obține o curbă care prezintă 3 segmente:

α. primul segment, format dintr-o creștere bruscă a radioactivității în primul moment de la injectare, se dato-

rează radioactivității de fond a corpului la care se adaugă apariția izotopului în sângele renal;

β. al doilea segment, format dintr-o creștere pînă la un pisc în 2—4 minute, este corelat cu fluxul sanguin renal și cu intensitatea funcțională a celulelor tubulare;

γ. al treilea segment, format dintr-un declin gradat al radioactivității atin-gindu-se linia de bază în 20—30 minute de la injectare, este dat de eliminarea izotopului din rinichi și este dependent de starea de hidratare și de fluxul urinar.

Renograma izotopică măsoară rata fluxului de sânge din cei doi rinichi corelîndu-se foarte bine cu *clearance*-ul PAH. Stenoza unilaterală de arteră renală reduce rata captării izotopice și întîrzie *clearance*-ul izotopului în rinichiul afectat.

3. *Testul Howard-Connor* introdus în 1950 reprezintă un test de explorare funcțională separată a celor doi rinichi. El constă în determinarea în eșantioane de urină recoltate separat, prin introducerea de catetere ureterale, a volumului urinar și a concentrației de sodiu și creatinină. Ulterior testul a fost completat prin calcularea *clearance*-ului la creatinină, inulină și PAH și sensibilizat prin perfuzii cu soluții saline hipertionice, uree, ADH și angiotensină.

Proba comportă însă unele dificultăți:

a) administrarea de sare la un hipertensiv nu este lipsită de riscuri și necesită supraveghere atentă;

b) tolerarea cu dificultate a sondelor ureterale;

c) diureza poate fi mică; în orice caz, cînd diureza este sub 0,25 ml/minut nu se interpretează rezultatele;

d) apariția unei hematurii, care împiedică orice interpretare;

e) apariția unei infecții ascendente a rinichiului cu toate precauțiile de asepsie;

f) fuga urinei pe lîngă sondele ureterale, aspect pe care îl indică sonda vezicală.

Interpretarea probei: deficiența unuia din rinichi se poate afirma atunci cînd diureza este cu peste 40% redusă și *clearance*-ul la creatinină mai mic cu 25% față de celălalt rinichi. Testul Howard permite diferențierea stenozei arterei renale unilaterale de pielonefrita cronică unilaterală.

TABELUL XIV

| Diferența între cei doi rinichi | Stenoza arterei renale | Pielonefrita cronică unilat. |
|---------------------------------|------------------------|------------------------------|
| Diureza | 40% | 40% |
| Concentrația Na ⁺ | 15% | egală sau crescută |
| Concentrația creatininei | 40% | egală sau scăzută |

Rapportul a modificat testul Howard—Connor considerînd că exprimarea rezultatelor este mai corectă dacă se determină comparativ produsul concentrației de sodiu și creatinină între rinichiul drept și stîng în următoarea expresie:

$$\frac{U_{Na \text{ stg.}} \times U_{Cr \text{ dr.}}}{U_{Na \text{ dr.}} \times U_{Cr \text{ str.}}}$$

Dacă acest raport este mai mic de 0,5 este vorba de stenoza arterei renale stîngi, iar dacă este mai mare de 2,5 este stenoza de arteră renală dreaptă. Dacă raportul este cuprins între 0,5 și 2,5 este vorba fie de hipertensiune arterială esențială, fie de pielonefrita unilaterală.

Oricum ar fi, testele de separare a urinei prezintă multiple erori de interpretare. Dintre acestea cele mai importante sînt:

a) unele boli ale arterei renale, cum ar fi anevrismul, hiperplazia fibromusculară nu modifică obligatoriu în aval funcțiile renale;

b) stenoza unei ramuri a arterei renale scapă acestor investigații dacă nu

are răsunet asupra unui teritoriu întins;

c) stenoza arterei renale, uni- sau bilaterală, asociată cu pielonefrită cronică, uni- sau bilaterală, face dificilă interpretarea rezultatelor;

d) testele respective compară de fapt rinichiul studiat cu un rinichi patologic, întrucît orice hipertensiune arterială duce la modificări funcționale sau morfologice în ambii rinichi.

Totuși, testul este valoros, atît pentru diagnostic cît și pentru prognostic, însă numai în corelație cu celelalte teste. De asemenea testul este util în stabilirea atitudinii chirurgicale; nefrectomie sau operație reconstructivă vasculară. În acest sens, are importanță starea rinichiului „declam-pat”. Nefrectomia trebuie să se facă numai după o amănunțită explorare a rinichiului care rămîne. Prognosticul după nefrectomie depinde de modificările fluxului sanguin, rezistența vasculară sau filtrarea glomerulară în rinichiul restant.

4. *Determinarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.* Sistemul renină-angiotensină este influențat de numeroși factori: vîrstă, poziție, ciclul menstrual, perioada de zi în care se face determinarea, aportul de sodiu și medicamente. Pentru aceasta, anterior prelevării de sînge se vor lua următoarele măsuri:

— suprimarea oricărui medicament cu săptămîni și luni înainte;

— regim dietetic standard timp de 3 zile, conținînd aproximativ 100—150 mEq Na^+ pe zi și 90—100 mEq K^+ pe zi;

— repaos în clinostatism timp de 10 ore.

Pentru cantificarea SRAA se folosesc diferite procedee;

a) Dozarea reninei plasmatice. Se consideră că valorile normale ale reninei în sîngele periferic sînt de 105—324 ng/100 ml. Renina este crescută în stenoza arterei renale mult mai mult

decît în hipertensiunea arterială esențială, dar valori foarte mari se înregistrează în hipertensiunea arterială malignă asociată stenozei de arteră renală.

Mult mai valoroasă este dozarea comparativă a reninei în cele două vene renale. Deoarece fluxul sanguin renal este mare, eliberarea de renină produce o creștere mică a concentrației sale în sîngele renal. De asemenea, întrucît are o durată de supraviețuire relativ lungă în sîngele periferic, concentrația sa în sîngele arterial renal este relativ crescută. La cîine, concentrația de renină în sîngele arterial renal este de 10 $\mu\text{g/l}$, pe cînd în sîngele venos este de 12,5 $\mu\text{g/l}$, diferența veno-arterială fiind de 2,5. Aproximativ 3/4 din renina prezentă în sîngele din venele renale provine din renina intrată în rinichi odată cu sîngele arterial. Renina eliberată poate fi dedusă din ecuația Fick:

$$R_{\text{elib.}} = R_{\text{ven.}} - R_{\text{art.}} \times \text{FPR.}$$

Un alt criteriu de apreciere a eliberării crescute de renină îl constituie calcularea raportului între renina plasmatică a rinichiului lezat (RL) și a rinichiului sănătos (RS). Acest raport (RL/RS) este mai mare de 1,6 în hipertensiunea renovasculară, în timp ce în hipertensiunea esențială este de 1,2. Pentru a fi siguri că rinichiul controlateral nu este secretant de renină, se compară rezultatele cu acelea obținute din sîngele prelevat din vena cavă inferioară.

b. *Determinarea activității reninice a plasmei (ARP)* constă în incubarea plasmei pe o perioadă determinată în prezența inhibitorilor angiotensinazelor. Termenul de „activitate” se referă la faptul că rezultatul depinde atît de concentrația reninei, cît și de aceea a angiotensinogenului (substratul reninei). Angiotensina generată în astfel de condiții se măsoară prin tehnica radioimunologică, iar rezultatul se ex-

primă în nanograme pe mililitru plasmă și pe oră.

La omul adult, după aproximativ 10 ore de clinostatism și la un aport normosodat ($100-150 \text{ mEq Na}^+/24 \text{ ore}$) activitatea reninică a plasmă este de $25,3 \pm 3,1 \text{ ng/l/min}$. ARP este mai crescută la subiectul foarte tânăr și scade după 65 ani.

c. Determinarea concentrației substratului reninei. Indiferent ce metodă folosim, rezultatele obținute arată că există în condiții bazale, renină și angiotensină II. Valorile normale ale angiotensinei II sînt cuprinse între $5-50 \text{ ng/ml}$. Datorită acestor concentrații foarte mici, se utilizează teste indirecte.

α. Testul la angiotensină Kaplan și Silah. Teoretic, la un subiect a cărui angiotensină este ridicată, injectarea unei cantități date de angiotensină, va antrena o creștere tensională mai mică decît la subiectul martor, sau va trebui o cantitate mai importantă de angiotensină pentru a obține o anumită creștere a tensiunii arteriale minime, sensibilitatea la angiotensină a subiecților cu hipertensiune prin stenoza a arterei renale precum și a celor cu hipertensiune malignă fiind mai mică decît a celor cu hipertensiune arterială esențială.

Rezultatele testului Kaplan sînt următoarele:

— $8-12 \text{ ng/kg/min}$ angiotensină la subiecți normali sau la cei cu hipertensiune arterială esențială;

— 20 ng/kg/min angiotensină în caz de hiperaldosteronism secundar.

β. Testul cutanat la angiotensină. Injectarea intradermică a $0,1 \mu\text{g}$ de angiotensină determină o vasoconstricție a cărui durată este diferită la normotensivi (17 minute .) față de hipertensivi (119 minute).

În practica medicală, este bine să cunoaștem toți factorii care influențează sistemul renină-angiotensină (tabelul XV).

d. Aldosteronul este crescut în hipertensiunea renovasculară numai în 25% din cazuri, în timp ce în hipertensiunea malignă apare constant crescut.

5. Teste terapeutice.

a. Testul cu 1-sar-8-ala-angiotensina II sau saralazină (inhibitor competitiv al angiotensinei II). Numeroase cercetări experimentale arată că renina și angiotensina II scad după saralazină și implicit presiunea arterială. Acest test este echivalent cu dozarea angiotensinei II în diagnosticul și prognosticul chirurgical al hipertensiunii renale. Unii autori îl consideră drept test de diagnostic al hipertensiunii arteriale renindependente.

Brunner, Streeton, Marksetal și colab. raportează scăderi ale presiunii arteriale după saralazină, dar nivelurile plasmatice ale reninei și angiotensinei II erau ridicate. Depleția de sodiu crește renina și angiotensina și accentuează efectul depresor al saralazinei. Saralazina anulează efectul presor rapid al angiotensinei, dar nu și efectele presoare lente. Pentru a testa componenta lentă este necesară o perfuzie prelungită cu saralazină. Dacă și acest test este pozitiv putem concluda că pacienții vor răspunde favorabil la tratamentul chirurgical.

b. Testul cu β-blocanți este utilizat pentru prognosticarea rezultatelor tratamentului chirurgical, deoarece aceste droguri blochează sistemul renină-angiotensină. În cazul în care terapia cu betablocanți normalizează presiunea arterială se poate aprecia că rezultatele tratamentului chirurgical vor fi favorabile.

6. Alte teste. În hipertensiunea renovasculară și mai ales cea prin stenoza de arteră renală, se pot efectua și alte explorări: determinarea gradientului de presiune pre- și poststenotic și fenorenograma prin care se înregistrează unde pulsatile prin introducerea unui cateter în bazinet.

TABELUL XV

FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ ACTIVITATEA RENINEI PLASMATICE
(DUPĂ CAMERON G. STRONG)

I. Activitate scăzută a reninei plasmatice

- A. Volum crescut al lichidelor extracelulare
 - 1. Încărcare cu sare
 - 2. Exces de mineralocorticoizi
 - a. Hiperaldosteronism primar
 - c. Hipertensiune adrenaliană congenitală
 - d. Ingesta de liquiriție
 - 3. Retenția familială de sare (sindrom Liddle)
- B. Hiperkaliemia
- C. Absența de țesut renal
- D. Deficiențe de catecolamine
 - 1. Disfuncție vegetativă
 - 2. Blocanți neuroadrenergici
 - Rezerpina
 - Clonidina
 - Metildopa
 - Agenți ganglioblocanți
 - 3. Blocanți betadrenergici — Betablocanți
- E. Poziția de decubit
- F. Vîrsta înaintată

II. Activitate crescută a reninei plasmatice

- A. Volum redus al lichidelor extracelulare
 - 1. Restricția de sare
 - 2. Pierderi de lichide:
 - Gastrointestinal (vărsături, diaree)
 - Diuretice (furosemid, acid etacrinic, tiazidice, spironolactone)
 - Hemoragii
 - Nefrita care pierde sare
- B. Volum plasmatic efectiv redus
 - 1. Ortostatism
 - 2. Insuficiență adrenaliană
 - 3. Ciroză hepatică cu ascită
- C. Exces de catecolamine
 - 1. Feocromocitom
 - 2. Stress, traumă, hipoglicemie
 - 3. Efort fizic
 - 4. Hipertiroidism
- D. Hipokaliemie
- E. Tratament cu vasodilatatoare periferice
 - Guanetidină
 - Hidralazine
 - Diazoxid
 - Nitroprusiat
- F. Boli renale
 - 1. Hipertensiunea renovasculară
 - 2. Hipertensiunea malignă
 - 3. Hiperplazia aparat. juxtaglomerular (sindrom Bartter)
 - 4. Tumori secretante de renină
- G. Substrat reninic în cantitate crescută
 - 1. Sarcina
 - 2. Tratament cu estrogeni
 - 3. Tratament cu corticoizi, sindrom Cushing

Bibliografie selectivă

1. BROWN J.J., LEVER F.A., ROBERTSON J. SJ. — Renal Hypertension Aetiology, Diagnosis and Treatment. In: Renal Disease" (sub red. Sir Douglas Black, N.F. Jones), Blackwell Scintific Publications, Oxford-Londra-Edinburgh-Melbourne, 1979.
2. CAMERON G. STONG — Sistemul renină-angiotensină-aldosteron. In: Textbook of Renal Pathophysiology", cap. XIII (ed. Franklyn G. Knos), 1978.
3. CIER F.J. — La physiologie du système rénine-angiotensine, *J. Physiol. (Paris)*, 1979, 75, 179, 193.
4. DAVID B. CASE, M.D., JOHN M. WALLACW, M.D., HAND J. KEIM, M.D., MICHAEL A. WEBER, M.D., JEAN E. SEALEY D. SC., JOHN H. LARAGH M.D. — *New Engl. J. Med.*, 1977, 296, 12, 641—646; arch., 24.
5. HAMBURGER J. și colab. — Néphrologie, Flammarion Sér. Méd., Paris, 197.
6. KLEINERMAN L., ILIESCU M., EFRAIM M., GHÎȚĂ M. — Hipertensiunea arterială reno-vasculară, *Med. internă (Buc.)*, 1974, 26, 3, 259—270.
7. LAGRUE G. — *Medicorama*, 1966, 23, 1—35.
8. LAMARQUE L.J., GINESTIE F.J., JASPART W., SENAC P.J. — *Cah. Méd.*, 1971, 12, 433—438.
9. LARDOUX H., VIAL S.F., MENARD J., CORVOL P., MILLIEZ P. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1977, 35, 729—734.
10. LEONARD ANDREW, BRENNAN JR. — Hipertensiunea renovasculară. In: Textbook of Renal Pathophysiology", cap. XIV (ed. Franklyn G. Knos), 1978.
11. REUBI FR. — Néphrologie clinique, ed. a II-a, Masson et Cie, Paris, 1972, p. 495—584.
12. RICHET G., BEAUFILS M. — Rein et hypertension arterielle. Néphrologie, physiopathologie clinique, J.B. Baillière et Fils, Paris, 1971, p. 224—235.
13. SARRE H. — Nierenkrankheiten, cap. XXI, Georg Thieme, Stuttgart, 1976, p. 175—185.
14. URSEA N. — Funcția endocrino-umorală. Progrese recente în medicina internă, Edit. medicală, București, p. 81—91.
15. URSEA N., IONESCU-TÎRGOVIȘTE C. — Hipertensiunea arterială de origine renală, Edit. medicală, București, 1971, p. 59—235; 275—356.
16. URSEA N. — Tratatamentul hipertensiunii renale. In: Terapeutica medicală" (sub red. R. Păun.), Edit. medicală, București (sub tipar).

Insuficiența renală acută (IRA) este un sindrom clinic, umoral și urinar caracterizat prin scăderea rapidă și severă a funcțiilor renale, survenită de cele mai multe ori pe rinichi anterior normali și, de aceea, considerată potențial complet reversibilă (40). Această definiție, utilă pentru practician prin implicațiile sale diagnostice și terapeutice, se referă însă numai la funcțiile de elaborare a urinei și ignoră alte funcții renale (endocrină, metabolică etc.); de asemenea trebuie menționat că nu întotdeauna IRA se instalează în condițiile unor rinichi normali anatomic, ci poate complica și diverse nefropatii, situații în care reversibilitatea nu poate fi completă (41).

Apărută ca o complicație a unor variate afecțiuni grave, IRA reprezintă o problemă de maximă importanță pentru chirurg, internist și obstetrician. Cu toate acestea principalele sale manifestări și anume oligoanuria și azotemia sînt dificil de definit (27). Eliminarea substanțelor de catabolism protidic ale unui organism normal, în condiții de echilibru metabolic, necesită un volum urinar de minimum 400—500 ml/24 ore, deoarece capacitatea maximă de concentrare tubulară permite concentrarea urinei doar pînă la greutatea specifică de 1 036 mOsm/l și, de aceea, se admite că scăderea diurezei sub această limită caracterizează IRA. Dar, obișnuit, IRA complica afecțiuni grave în care are loc atît intensificarea, uneori masivă, a cata-

bolismului protidic, cît și scăderea capacității tubulare de concentrare a urinei și, de aceea, cantitatea minimă de urină necesară pentru eliminarea produșilor de catabolism este superioară valorilor menționate. De altfel nu rareori se instalează IRA cu toate că diureza este apropiată de cea normală — *IRA cu diureză conservată*. Creșterea rapidă a nivelului azotemiei este de asemenea o noțiune relativă, deoarece concentrația plasmatică a ureei — indicele variațiilor cantitative ale produșilor catabolismului protidic — crește proporțional cu intensitatea catabolismului și, dacă într-o IRA fără complicații creșterea zilnică a uremiei este de 20—40 mg/100 ml, în cazurile însoțite de catabolism protidic foarte intens aceste valori sînt mult depășite.

În formele tipice IRA este ușor de diagnosticat, dificultăți creînd doar diagnosticarea formelor ușoare de insuficiență renală funcțională și a formelor grave de necroză corticală renală. De un real folos în asemenea condiții, în afara examenelor clinice și de laborator, sînt puncția biopsică renală, nefrograma izotopică și arteriografia renală.

Etiologia IRA

IRA este un sindrom polietologic care poate complica o serie variată de afecțiuni renale și extrarenale. De cele mai multe ori cauza IRA poate fi determinată cu ușurință, prin coro-

borarea datelor anamnestice cu cele furnizate de examenele clinice. Cu toate acestea într-un număr redus de cazuri etiologia IRA rămâne neprecizată, în pofida investigațiilor (43).

S-au propus multiple clasificări ale cauzelor IRA bazate pe variate criterii, cea mai utilă pentru clinician, deoarece furnizează indicații asupra patogeniei sindromului și indicații terapeutice, este clasificarea bazată pe situația agentului cauzal față de rinichi. Această clasificare, propusă de Merrill (34) și completată ulterior

de alți autori, grupează cauzele IRA în prerenale, renale și postrenale (tabelul XVI)

IRA prin cauze prerenale

IRA prin cauze prerenale complică diverse afecțiuni care produc scăderea FSR sub un anumit nivel critic, necesar pentru menținerea funcționalității renale. Principalele cauze prerenale de IRA sînt reprezentate de hipovolemie, insuficiența cardio-vasculară și

TABELUL XVI

CAUZELE MAJORE ALE IRA (MODIFICAT DUPĂ LEVINSKY N.G. ȘI ALEXANDER L.A.)

A. IRA prerenale

1. Hipovolemii severe

Hemoragii grave

Sechestrare de plasmă și/sau lichide electrolitice (arsuri, peritonite, dilatație gastrică acută etc.).

Pierderi de lichide gastro-intestinale (diaree, vărsături, aspirații gastro-duodenale etc.).

Pierderi lichidiene renale (exces de diuretice, diureze osmotice în diabetul zaharat etc.).

Pierderi lichidiene cutanate (transpirații profuze, arsuri etc.).

2. Insuficiențe cardio-vasculare

Insuficiență miocardică acută (infarct, tamponadă, disritmii). Sechestrare sanguină intravasculară (infecții, avort septic, anafilaxie, acidoze severe etc.).

3. Obstrucții vasculare

Arterială (tromboză, embolism, anevrism).

Venoasă (tromboza venei renale, tromboza difuză a venelor mici renale în amiloidoză, obstrucția venei cave etc.).

B. IRA renale

Nefrotoxine — toxice medicamentoase (barbiturice, sulfamide, antibiotice, fenilbutazonă, fenacetină, hidantoină, PAS, salicilați, paracetamol, substanțe iodate de contrast etc.).

— toxice exogene (săruri de aur, plumb, mercur, bismut, arsenic, uraniu, tetraclorură de carbon, etilen-glicol, acid oxalic, metanol, crezol, fenol, lizol, anilină, ciuperci otrăvitoare, veninuri de șerpi etc.).

— toxice endogene de natură necunoscută (pancreatite acute, ileus, afecțiuni hepatice severe, afecțiuni intestinale etc.).

Nefropatii glomerulare poststreptococice

Nefropatii gravidice: preeclampsie-eclampsie, IRA postpartum

Pielonefrite acute

Nefroscleroze maligne

Vasculite (periarterită, angită alergică, LED)

Sindrom hepato-renal

Hipercalcemie severă

Necroză tubulară acută postischemică (șocul hipovolemic) sau prin pigmenti sanguini (hemolize intravasculare de orice cauză, mai ales după transfuzii incompatibile), mioglobinurii prin traume și miopatii, come prelungite, efort excesiv etc.

C. IRA postrenale

Obstrucții (litiază urinară, neoplasme de organe pelvine și de vezică, adenom și carcinom prostatic, ligatură chirurgicală ureterală, ceterism ureteral etc.)

Rupturi vezicale, tulburări neurogene vezicale etc.

obstrucțiile vaselor sanguine principale renale, toate avînd drept factor comun ischemia renală. Stările de șoc hipovolemic (hemoragic, traumatic, postoperator, postcombustional, toxicoseptic etc.) reprezintă cauza cea mai frecventă a IRA prerenale, urmate de șocul cardiogen (infarct miocardic întins, tamponadă, disritmii etc.) și de diversele tipuri de tulburări hidro-electrolitice, prin pierderi de plasmă sau lichide electrolitice (digestive, renale, cutanate), sau prin acumulări lichidiene masive în țesuturi sau cavități preformate (arsuri întinse, pancreatite acute necrotice, dilatații acute de stomac, ocluzii intestinale, peritone etc.). Pierderile de K^+ și hipokaliemia nu provoacă IRA decît dacă sînt însoțite de alte tulburări electrolitice sau hemodinamice (vărsături, diaree, abuz de diuretice, comă diabetică, insuficiență corticosuprarenaliană acută etc.); de asemenea tulburările echilibrului acido-bazic de tip respirator sau metabolic nu determină IRA decît asociate colapsului circulator (acidoză respiratorie), deshidratărilor grave (acidoză metabolică) sau tulburărilor complexe hidro-electrolitice (alcaloză metabolică) (23).

IRA prerenale consecutive unor tulburări hemodinamice sistemice acute, în anumite limite de intensitate și de timp — variabile de altfel de la un subiect la altul — sînt prompt corectabile prin readucerea la normal a volumului sanguin circulant efectiv, a presiunii sanguine sistemice și a debitului cardiac, deoarece rinichii sînt anatomic normali și pierderea funcționalității lor este consecința tulburărilor hemodinamice intrarenale. De aceea, acest stadiu inițial, rapid reversibil, este denumit de unii autori *insuficiență renală funcțională*. Menținerea ischemiei renale intense determină leziuni necrotice tubulare, insuficiența funcțională devenind organică și, ca urmare, normalizarea condițiilor hemodinamice sistemice nu mai este

urmată de reluarea activității renale, complicația renală continuîndu-și evoluția pe cont propriu pînă la refacerea epiteliului tubular lezat sau pînă la moartea pacientului.

Obstrucțiile acute ale unor vase sanguine mari reprezintă cauze rare de IRA prerenală, frecvența lor fiind sub 5% din totalul cazurilor internate (23). Obstrucția unei artere renale printr-un trombus dezvoltat pe o placă ateromatoasă sau printr-un embolus (endocardită bacteriană, stenoză mitrală cu fibrilație atrială etc.), este urmată de infarctizarea ischemică a teritoriului renal irigat de vasul obstruat și, în cazul unor artere mari, de IRA. Tromboza venelor renale se instalează de obicei la pacienți cu o nefropatie prealabilă (sindrom nefrotic primitiv sau secundar unei amiloidoze renale), cu tromboflebită a membrelor inferioare sau cu deshidratări grave la copii foarte mici etc. și produce un infarct hemoragic renal, uneori însoțit de IRA. Prognosticul IRA prin obstrucții vasculare renale depinde de dimensiunile vaselor obstruate.

O formă extrem de gravă de IRA prerenală este *necroza corticală renală bilaterală*, instalată consecutiv ocluziei funcționale sau organice a arterelor interlobulare și a ramurilor lor, a arterelor terminale și a arteriolelor corticale.

Frecvent necroza corticală bilaterală este consecința decolării premature a placentei normal inserate cu apoplexie uteroplacentară, alteori a disgravidiilor tardive, a hemoragiilor grave (*placenta praevia*) sau a șocului septic *post partum*. Dar această complicație a fost observată și în afara gravidității în cursul unor diverse infecții (scarlatină, difterie, pneumonie, amigdalită, dizenterie etc.), al unor intoxicații (dioxan, dietilenglicol etc.), mai rar în stări de șoc, septicemii, pancreatite acute, sau după injecții de toxină

stafilococică și experimental a fost provocată prin deficit de colină.

Necroza corticală bilaterală, presupusă atunci cînd anuria este totală și durabilă, poate fi diagnosticată după aproximativ o săptămînă de evoluție prin coroborare datelor furnizate de puncția biopsică, arteriografia renală (întîrziere considerabilă a vitezei de circulație, lipsa opacifierii arterelor inter'obu'are, absența nefrografiei corticale în necrozele totale și neomogenitatea ei în necrozele parțiale). Mecanismul de producere a obstrucției vasculare ar putea fi vasoconstricția intensă, vasoplegia, tromboza sau necroza peretelui vascular și, probabil, că este diferit în diversele condiții patologice menționate. Prognosticul acestei grave complicații depinde de mărimea teritoriului renal necrozat, în cazuri de necroze corticale totale, anuria este definitivă și supraviețuirea este posibilă numai prin hemodialize periodice sau transplant renal. În aproximativ jumătate din cazuri necroza corticală este doar parțială și ca urmare diureza se reia, chiar după mai multe săptămîni și se ameliorează apoi progresiv, probabil prin hipertrofia nefronilor restanți (23).

IRA prin cauze renale

IRA prin cauze renale sînt consecința unor variați agenți etiologici care lezează direct rinichiul, sau a unor factori prerenali care, prin intensitatea și persistența lor, produc „renalizarea” unei IRA inițial funcționale. Actualmente cauzele cele mai frecvente ale IRA renale sînt reprezentate de agenții toxici renali (nefrotoxine) și pigmentii heminici (hemoglobina și mioglobina). În trecut nefrotoxinele cele mai importante erau toxicele industriale și diverse substanțe toxice ingerate accidental sau în scop de suicid, dar acum peste 50% din IRA renale sînt consecința unor variate droguri, în special

a unor antibiotice din grupul aminozidelor (neomicină, kanamicină, gentamicină) etc.) sau din grupul cefalosporinelor (cefaloridina, cefalotina etc.) și a substanțelor iodate de contrast utilizate pentru colecistografia orală. IRA prin sulfamide, întîlnită pînă nu de mult destul de frecvent, a devenit excepțional de rară, ca urmare a utilizării unor sulfamide mai solubile și a aplicării unor măsuri adecvate de supraveghere (stimularea diurezei, alcalinizarea urinei).

Hemoglobina și mioglobina, ajunse în circulație ca urmare a unor hemolize intravasculare masive și/sau a rabdomiolizei intense, au fost de asemenea considerate ca agenți nefrotoxici, deoarece IRA complică frecvent diversele afecțiuni în care acești pigmenti heminici se elimină în cantități crescute prin urină (avort septic, infecții cu germeni gram negativi, incompatibilități hemotransfuzionale, droguri hemolizante, sindrom de strivire, traumatisme însoțite de distrugeri mari tisulare etc.). Dar acești pigmenti, perfuzați în stare pură la oameni și animale bine hidratați, s-au dovedit a fi lipsiți de toxicitate renală și de aceea efectele nefrotoxice au fost atribuite fie stării de șoc care însoțește afecțiunile menționate, fie unor substanțe încă necunoscute eliberate din membranele eritrocitelor și ale fibrelor musculare striate prin distrugerea lor.

Diverse nefropatii bilaterale cu evoluție acută reprezintă de asemenea cauze de IRA renală. Dintre acestea menționăm glomerulonefritele acute bilaterale, care reprezintă în medie 5% din totalul cazurilor de IRA (23), se instalează obișnuit după 10—20 de zile de la o infecție rinofaringiană de obicei streptococică și sînt caracterizate morfopatologic prin proliferarea celulelor endocapilare, mai ales mezangiale, depuneri fibrinoide pe versantul extern al membranei bazele glomerulare și numeroase polimorfonucleare în lumenul capilarelor glomerulare. Evo-

luția în marea majoritate a cazurilor este spre vindecare, cu toate că uneori proteinuria și hematuria microscopică pot persista luni și chiar ani după episodul acut. Nefropatia din disgra-vițiile tardive prezintă adesea o simp-tomatologie similară celei a glomerulo-nefritelor acute și, dacă nu este tra-tată adecvat, poate determina IRA însoțită de hipertensiune severă, iar la examenul morfopatologic renal se găsește tumefierea celulelor endoteli-ale și depuneri de fibrină intra- și sub-endoteliale. Alterările renale cedează după naștere și de obicei nu lasă sechele și nici nu recidivează cu ocazia sar-ci-nilor următoare. Nefritele interstițiale acute de origine infecțioasă (pielonefri-tele acute), toxică (colistina în doze mari), imunologică (penicilină, metici-lină etc.) sînt caracterizate la exame-nul morfopatologic prin infiltrații inter-știțiale cu polimorfonucleare (sau cu celule rotunde de tip limfo-plasmocitar cînd sînt de natură imunologică), care iradiază în benzi largi din regiunea pie-localiceală pînă în cortex, uneori în aceste benzi existînd abcese. Nefro-angiosclerozele maligne și microangio-patiile trombotice renale provoacă IRA severe, cu prognostic înainte foarte grav, actualmente evoluînd însă frecvent favorabil, ca urmare a aplică-rii unui tratament adecvat.

IRA prin cauze postrenale

IRA prin cauze postrenale se dato-rează obstrucției funcționale sau orga-nice a sistemului canalelor excretoare de la calicii pînă la meatul urinar, de către obstacole intraluminales sau compresiuni externe. Orice formă de obstrucție poate fi agravată de infec-ție, care interferează cu dinamica tractu-lui urinar. Leziunile funcționale obiș-nuite includ segmente de ureter adi-namic, refluxul uretero-vezical și vezica neurogenă (tabes, pseudotabes diabe-tic etc.). La copii a fost descrisă o

serie variată de obstrucții anatomice produse de malformații congenitale, ca de exemplu: stricturi uretero-basine-tale, inserții anormale uretero-vezicale, anomalii de poziție ureterală (ureter ectopic) și valve uretrale posterioare, acestea din urmă reprezentînd cauza cea mai frecventă a hidronefrozei la băieți. La adulți cauza cea mai frec-ventă a IRA postrenală este calculoza reno-basinetală, care numai rareori produce simultan obstrucția bilate-rală, dar poate provoca anurie atunci cînd un calcul migrat obstruează un ureter, iar rinichiul controlateral este în prealabil exclus funcțional sau extir-pat. La femei o cauză importantă de compresiune ureterală bilaterală, pre-dominant de partea dreaptă, este reprezentată de dezvoltarea uterului gravid și explică dilatația tractului urinar observată în ultimele luni ale gravidității — hidronefroza de sarcină. Fibroza retroperitoneală difuză, de obicei bilaterală, observată mai frec-vent între 40—60 de ani, avînd sediul obișnuit la nivelul L_4-L_5 , deși poate bloca ureterele la orice nivel, cu excep-ția porțiunilor terminale, este conse-cința unor infecții, a neoplaziilor difuze retroperitoneale, sau a îngestiei îndelungate de metisergid maleat pen-tru tratamentul migrenei, iar uneori are etiologie necunoscută. Ligatura sau lezarea ureterelor în cursul inter-vențiilor chirurgicale pelviene se pro-duce la aproximativ 10% din femeile care au suferit operații radicale pentru neoplasm de col uterin și la 1% din pacienții care au suferit operații pe co-lon (39). La bărbații adulți cauzele principale ale obstrucției tractului uri-nar inferior sînt: adenomul și adeno-carcinomul prostatic, leziunile medu-lare și, mai ales, stricturile uretrale (22).

Precizarea mecanismului obstruc-tiv al unei IRA este posibil prin efec-tuarea unei urografii cu substanțe de contrast, utilă și în condiții de anurie totală, care aduce informații asupra

sediului obstacolului. În cazurile obișnuite de obstrucții unilaterale, celălalt rinichi fiind anterior exclus sau absent, urografia arată creșterea dimensiunilor rinichiului de partea obstrucției, nefrografie densă și prelungită, dilatație pielo-caliceală (23). Cistoscopia, urmată de cateterism ureteral unilateral, este utilizată numai la nevoie și cu multă grijă, deoarece predispozează la infecții și este urmată adesea de un edem bulos al mucoasei ure-

terale, care accentuează obstrucția sau o provoacă dacă nu exista anterior (25).

Statisticile mari demonstrează că cele mai frecvente sînt IRA prerenale, reprezentînd aproximativ 80% din totalul cazurilor, urmate de IRA provocate de agenți nefrotoxici, cu o frecvență de 15—20% și de cele prin boli ale parenchimului renal, prezente doar în 1—2% din cazuri (55).

Evoluția clinico-biologică a IRA

Indiferent de etiologia sa IRA evoluează în 4 faze și anume: debut, oligoanurie, poliurie și recuperare.

Faza de debut

Faza de debut este încă insuficient studiată, deoarece în primele ore de evoluție alterarea funcțională renală este marcată de manifestările clinice grave ale afecțiunii cauzale (infecție acută, traumatism sever, intoxicație, hemoliză etc.), însoțite sau nu de stare de șoc. Manifestările clinice dominante sînt cele ale șocului incipient: paloarea și răcirea extremităților, colabarea venelor superficiale, tahicardie cu puls filiform, tensiune arterială uneori normală, alteori mai mult sau mai puțin coborîtă, tahipnee, excitație psihomotorie sau adinamie etc. (55).

Diminuarea progresivă a diurezei — primul semn al IRA — la început moderată, deoarece insuficiența renală este încă funcțională, este atribuită afecțiunii cauzale și numai după 24—48 ore, cînd celelalte funcții s-au normalizat, persistența unui flux urinar sub 500 ml/24 ore stabilește diagnosticul. Uneori oligoanuria se instalează numai după cîteva zile (intoxicațiile cu substanțe nefrotoxice) (51), alteori diureza se menține la niveluri apropiate de cele normale (IRA cu diureză conservată),

iar alteori oprirea fluxului urinar este de la început totală (uropatia obstructivă). Cu toate aceste variații ale debutului, diagnosticul de IRA trebuie să fie stabilit cît mai precoce, mai ales în IRA de cauze prerenale și să se aplice cît mai precoce tratamentul adecvat, deoarece atît timp cît IRA este funcțională și rinichii sînt indemni se poate obține rapid normalizarea funcțiilor renale doar prin corectarea hipovolemiei și a tulburărilor hemodinamice intrarenale, în timp ce persistența tulburărilor de irigație renală cîteva ore sau cîteva zile determină leziuni tubulare organice, care necesită o perioadă mult mai lungă de recuperare.

Delimitarea stadiului funcțional de cel organic este foarte dificilă și se bazează în special pe anumite caracteristici ale urinei, deoarece în stadiul funcțional al IRA rinichii își păstrează încă, cel puțin parțial, anumite funcții. În stadiul funcțional urina, în cantitate redusă, are osmolalitate crescută (>400 mOsm/l), raportul osmotoc U/P peste 1,5, concentrația ureei mai mare de 8-10 g/l, cea a Na^+ foarte scăzută (obișnuit sub 10 mEq/l), cea a K^+ crescută (peste 30-40 mEq/l), raportul Na^+/K^+ subunitar. Sedimentul urinar conține un număr moderat de cilindri hialini și fin granuloși și doar un număr

reduc de cilindri granuloși și celulari. Concentrația sanguină a ureei, care crește mai rapid și mai intens decât cea a creatininei, face ca raportul ureic U/P să fie mai mare de 20 și cel creatininic mai mare de 40. Corectarea stării de șoc și a tulburărilor hidro-electrolitice, prin administrarea de plasmaexpandere asociate cu un diuretic (furosemid) este urmată adesea de reluarea diurezei în IRA funcționale (55). În schimb, în IRA organică oliguria se însoțește de izostenurie (greutate specifică urinară stabilă între 1 010 și 1 015), raport osmotic U/P sub 1,1 (30), eliminări urinare de Na^+ între 40—80 mEq/l indiferent de starea de hidratare și de volumul lichidelor extracelulare (7), raport urinar Na^+/K^+ supraunitar, prezența de numeroase hematii, leucocite, celule epiteliale și predominanța cilindrilor bruni granuloși și celulari epiteliali în sedimentul urinar. Raportul ureic U/P în general sub 3 și numai rareori ajungând până la 10, raportul creatininic U/P sub 10 (7), iar corectarea tulburărilor hemodinamice sistemice prin administrarea de manitol și furosemid nu determină reluarea imediată a diurezei.

Faza oligoanurică

Faza oligoanurică se instalează obișnuit 1—2 zile după ce a acționat cauza declanșatoare, uneori însă numai după o săptămână (nefrotoxine) și durează 3-27 zile (în medie 10 zile) (55), dar uneori persistă numai câteva ore, iar alteori câteva săptămâni, mai ales la bătrâni (19).

Principală manifestare a acestei perioade evolutive este oliguria sau chiar anuria, prin oligurie fiind desemnate diurezele sub 400—500 ml/24 ore, iar prin anurie diurezele sub 50 ml/24 ore (unii autori admit ca limită inferioară 100 ml zilnic), în condițiile unui aport hidric normal sau chiar crescut. Lipsa totală a urinei, foarte rară în necroza

tubulară acută (1 din 85 pacienți) (51), este observată în necroza corticală renală bilaterală, accidente vasculare, glomerulite, vasculite renale și obstrucții ureterale bilaterale (27). Trebuie subliniat însă că o diureză zilnică de 400—500 ml nu diagnostichează o IRA dacă greutatea specifică urinară este de peste 1 036, deoarece nu se rețin produși terminali ai catabolismului protidic, în schimb, diureze mult mai mari sau apropiate de cele normale însoțesc o IRA, dacă rinichii și-au pierdut parțial capacitatea de concentrare urinară și prezintă concomitent și alte tulburări. Asemenea situații, prezente în aproximativ 1/5 din totalul cazurilor de IRA (27), caracterizează IRA cu diureză conservată, în care cantitatea de urină este de 500—1 000 ml/24 ore, urinale au conținut scăzut de Na^+ , raport osmolar U/P nu depășește 1,2 și, în general, evoluția clinică este mai puțin gravă. IRA cu diureză conservată se poate instala în aceleași condiții care produc obișnuit IRA oligoanurice, dar au fost observate mai ales după arsuri, traumatisme și nefrotoxice. Cu toate că în general prognosticul formelor nonoligurice este mai bun, trebuie să se instituie un control riguros al ingestiei de lichide, deoarece răspunsurile la stimulii fiziologici nu sînt adecvate și de aceea există pericolul edemului pulmonar acut consecutiv încărcării hidro-saline.

În primele zile de oligoanurie pacientul cu IRA nu prezintă alte manifestări clinice în afara celor ale afecțiunii cauzale, dar pe măsura persistenței oligoanuriei încep să apară semnele clinice ale „intoxicației uremice”. Rapiditatea instalării manifestărilor clinice depinde de natura afecțiunii cauzale, fiind mai precoce la pacienții cu IRA consecutive unor traumatisme grave, arsuri întinse, septicemii etc., în care intensitatea catabolismului protidic este în special crescută. Anomaliile principale ale oricărei IRA, indiferent de etiologia sa, sînt: retenția

azotată și alterările hidro-electrolitice și acido-bazice, acestea provocând multiple tulburări funcționale ale diverselor sisteme ale organismului, înglobate sub denumirea de sindrom azotemic.

Retenția azotată constă în creșterea concentrației plasmatice a diversilor constituenți ai N neproteic, evidențiată obișnuit prin creșterea progresivă a concentrației ureei, la om principalul produs terminal al catabolismului proteic. Ureea este sintetizată de ficat în cadrul unui ciclu complex de reacții, în condițiile unui echilibru metabolic și al unui regim alimentar obișnuit, în cantități de 10—20 g zilnic și este eliminată în proporție de 90% prin urină și 10% prin fecale (23).

În condiții fiziologice ureea urinară reprezintă un bun indice al bilanțului azotat al organismului și provine din catabolismul atît al proteinelor exogene (alimentare) cît și al celor endogene (tisulare). Concentrația plasmatică a ureei depinde atît de valoarea funcțională renală cît și de alți factori (alimentație, intensitatea catabolismului protidic, starea de hidratare etc.) și de aceea uneori se ajunge la creșteri ale concentrației plasmatice a ureei în condiții patologice în care funcția renală nu este alterată — azotemii extrarenale, —, iar alteori concentrația plasmatică a ureei este normală sau chiar diminuată deși rinichii sînt lezați (sindromul hepato-renal).

În IRA concentrația plasmatică a ureei crește progresiv atît din cauza sistării eliminărilor urinare, cît și a intensificării catabolismului protidic endogen. La un pacient cu IRA fără complicații ureea sanguină crește de obicei cu 10-20 mg/100 ml/24 ore, ca rezultat al catabolizării a 20-40 g proteine (37), în cea mai mare parte endogene, deoarece aportul alimentar este absent sau are un conținut proteic foarte redus. La pacienții cu catabolism protidic foarte intens (leziuni tisulare extinse, traumatisme cu fracturi multiple, infecții grave febrile, hemo-

lize severe, deshidratări accentuate etc.) creșterea zilnică a nivelului ureei plasmatice poate ajunge la 150 mg/100 ml. corespunzînd unor distrugerii proteice de 200 g (aproximativ 1 000 g mușchi). Creșterile nivelului ureei sanguine sînt mai accentuate în primele zile de evoluție a IRA (obișnuit între 50-70 mg/100 ml), după care rata creșterii se atenuează, fiind doar de 10-30 mg/100 ml, dar uneori pot surveni episoade de creștere rapidă, determinate de complicații septice, alimentație carentată, tulburări digestive etc. (55). Rata creșterii ureei plasmatice depinde și de starea de nutriție a pacientului, inaniția intensificînd catabolismul proteinelor proprii și deci sinteza ureei, iar administrarea în perfuzii de emulsii lipidice, dextroză hipertona + insulină sau o dietă bogată în glucide diminuînd rata creșterii ureei.

Din cele menționate rezultă că în IRA nivelul ureei plasmatice nu este un indice fidel al gradului de insuficiență renală, deoarece concentrația plasmatică a ureei depinde nu numai de posibilitățile de excreție renale ci și de intensitatea proceselor de sinteză ureică. Acest fapt explică variațiile considerabile ale curbei uremiei de la un pacient la altul și chiar de la o perioadă la alta în cursul fazei oligoanurice (23).

O valoare mai mare ar trebui atribuită raportului dintre concentrația urinară și cea plasmatică a ureei, eliminări ureice urinare sub 10 g/24 ore, în condițiile unor valori crescute ale ureei plasmatice, indicînd o patogenie renală a uremiei, în timp ce eliminările urinare de uree de 30—40 g/24 ore fiind dovada depășirii funcționale a unui rinichi cu funcționalitate încă bună, chiar dacă nivelul ureei plasmatice este mult crescut.

Azotul total neproteic, utilizat ca indice al IRA în special în țările anglosaxone, este constituit jumătate din

uree și jumătate din alți compuși ai metabolismului proteic și nucleoproteic, printre care: creatinina (10 mg/l), acidul uric (40 mg/l), aminoacizi (500 mg/l), polipeptide (175 mg/l), amoniac (3 mg/l), indoxil (0,8 mg/l). Unii din acești constituenți cresc de asemenea în IRA, fiind considerați chiar că ar deține rol în patogenia unor manifestări clinice ale sindromului azotemic.

O atenție deosebită s-a acordat creatininei, indice al catabolismului protidic endogen, preferat de unii autori ureei deoarece nu este influențat de aportul proteic exogen. La pacienții cu IRA fără complicații concentrația plasmatică a creatininei crește cu 0,5—1 mg/100 ml/24 ore, iar la cei cu IRA consecutivă unor traume sau unor miolize grave creșterile sînt de peste 2 mg/100 ml/24 ore (18). Valoarea raportului creatininei U/P (normal 75/200) este foarte scăzută în IRA, putînd ajunge la 2—4 și chiar mai puțin. Constatarea că în IRA valoarea creatininemiei este influențată și de catabolismul proteinelor și nu evaluează deci adecvat funcționalitatea renală a diminuat importanța determinării evoluției creatininemiei.

Acidul uric crește de asemenea în IRA, proporțional mai puțin decît ureea, atîngînd frecvent valori de peste 100 mg/l după cîteva zile de anurie. În afara unor creșteri mult superioare acestor valori, cum se produc de exemplu după tratamentul chimioterapic al unor hemopatii maligne, hiperuricemia nu pare a exercita efecte patologice în IRA. S-au evidențiat de asemenea creșteri ale indoxilului, în timp ce concentrația plasmatică a aminoacizilor și polipeptidelor nu se modifică în IRA.

Variațiile neconcordanțe ale diverselor constituenți ai N total neproteic plasmatic explică creșterea mai lentă a acestui parametru în IRA, comparativ cu creșterile uremiei. De aceea, cu

excepția sindromului hepato-renal, în care concentrația ureei poate să nu se modifice în timp ce în sînge se acumulează alți constituenți azotați (în special corpi aminați), cei mai mulți autori preferă determinarea curbei ureei plasmatice pentru urmărirea evoluției IRA.

Constatarea că atât N total neproteic cît și ureea plasmatică cresc mai rapid în primele 2 ore după hemoliză și mai lent în zilele următoare dovedește indirect că produșii azotați se acumulează inițial în cantități crescute în sectorul celular, iar creșterea concentrației plasmatice a acestor constituenți este doar un indice relativ al tulburărilor celulare. Dovada directă a fost adusă de cercetări efectuate pe cîine în IRA de 3 zile prin constricția ambelor uretere, la care s-a constatat că N rezidual (diferența dintre N neproteic total și N ureic) a crescut cu 26,8 mg/100 ml în ser, cu 88,8% în hematii, cu 182,3% în mușchiul vezical, cu 237,2% în mușchiul adductor, cu 230,6% în miocard și cu 275,4% în ficat. Concomitent au fost evidențiate și creșteri corespunzătoare ale concentrației tisulare a ureei și a altor constituenți ai N total rezidual (creatinină, acid uric etc.), demonstrînd că în condițiile generării lor în cantități excesive produșii catabolismului protidic se acumulează în mari cantități în țesuturi. Aceste constatări experimentale, verificate și la pacienții cu IRA de diverse etiologii, duc la concluzia necesității unor dialize prelungite, care, după eliminarea cataboliților protidici din plasmă, să permită eliminarea unor cantități cît mai mari din compușii acumulați în celule.

Alterările hidro-electrolitice, constante și profunde în IRA, sînt considerate actualmente a deține un rol important în patogenia „sindromului azotemic”. Tulburările hidrice fiind secundare celor electrolitice vor fi descrise după acestea, care afectează atât

cationii (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) cît și anionii (Cl^- , SO_4^{2-} , HPO_4^{2-}). (Fig. 61).

Na^+ plasmatic este obișnuit ușor scăzut în IRA, avînd valori medii de 135 mEq/l (normal 142 mEq/l), ca urmare a pierderilor extrarenale

proteice și glicogenice, al creșterii aportului exogen (perfuzii, transfuzii de sînge conservat, alimentație, medicație etc.) și bineînțeles al suprimării diurezei. Nu există un paralelism între creșterile concentrației plasmatice a

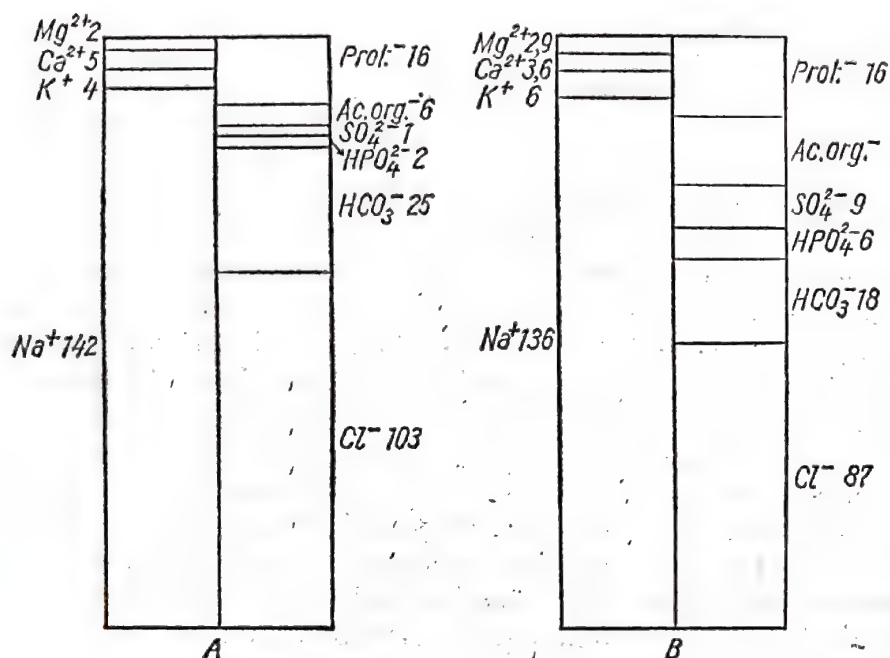


Fig. 61 — Electroliții plasmei în nefrita tubulară acută anurică (după Kleinknecht 1977).

a — Ionograma normală (mEq/l); b — Ionograma mediilor obținute pe 60 de cazuri de nefrită tubulară acută (mEq/l).

vărsături, diaree, transpirații), a influxului intracelular, dar și a hemodiluției datorată excesului de apă exogenă și endogenă (51). Hiponatremia favorizează transferul apei în sectorul celular, determinînd hipovolemie și hipotensiune sau agravîndu-le, dacă existau anterior, deteriorează și mai mult irigația renală și stimulează secreția de aldosteron, care, prin creșterea reabsorbției tubulare de Na^+ , diminuează suplimentar diureza. În rare cazuri, în care se produc pierderi excesive de apă sau un aport crescut de Ca^{2+} , IRA evoluează cu hipernatremie.

K^+ plasmatic (normal 4,5 mEq/l) crește proporțional cu durata oligoanuriei, ca rezultat al intensificării catabolismului tisular care stimulează efluxul ionului în mediul extracelular (proces favorizat de acidoză, hiperhidratare și alterarea metabolismului energetic celular), al neutilizării K^+ în sintezele

K^+ și ale ureei, fosfaților și sulfatilor, deoarece K^+ suferă și transferuri celulare și este eliminat din organism și pe alte căi, în special pe cale digestivă (vărsături, diaree). De altfel, în cazurile de IRA cu pierderi digestive importante, tendință la alcaloză, regim sărac în glucide există hipokaliemie.

În IRA necomplicată potasemia crește cu mai puțin de 0,5 mEq/l/24 ore (29), dar la pacienți cu traume întinse, hematoame mari, hemolize intravasculare intense, infecții grave etc. nivelul potasemiei poate crește cu 1—2 mEq/l în cîteva ore (18). Hiperkaliemia este asimptomatică clinic pînă ce se ajunge la anumite niveluri critice, cînd produce fibrilație atrială și stop cardiac; mai rareori creșterile potasemiei sînt urmate de paralizie musculară flască și ileus dinamic. În schimb, modificările ECG sînt precoce, apar obișnuit la kaliemii care depășesc 7 mEq/l și constau

în ascuțirea undelor T cu creșterea amplitudinii lor (unde în acoperiș de cort), dispariția undelor P, alungirea complexului QRS și apoi a intervalului P—R, aritmii, blocuri complete și, în sfârșit, fibrilație ventriculară. Cu toate că modificările ECG nu sînt strict corelate cu nivelul potasemiei, în general se acordă o mare importanță ECG în urmărirea evoluției IRA și pentru indicarea efectuării dializei (50).

Ca^{2+} plasmatic scade rapid în IRA, în decurs de 2 zile de la instalarea oligoanuriei, ajungînd la valori medii de 4 mEq/l (32) (normal 5 mEq/l). Cu toate acestea nu se constată semne de tetanie, din cauză că acidoza metabolică menține la un nivel ridicat ionizarea calciului și ca urmare nu se modifică excitabilitatea neuro-musculară; diminuarea acidozei, prin administrarea masivă de alcaline sau consecutiv hemodializei, determină însă scăderi ale concentrației plasmatice a Ca^{2+} și chiar crize de tetanie. Hipocalcemia din IRA este periculoasă, deoarece potențează acțiunile cardio-deprimante ale hiperkaliemiei, dovadă fiind faptul că administrarea de calciu poate face uneori să dispară modificările ECG produse de hiperkaliemie.

Mecanismele de producere a hipocalcemia în IRA sînt încă insuficient cunoscute, dar probabil că un rol important are legarea Ca^{2+} de fosfați, fosfatemia crescînd în IRA pînă la dublu, ca urmare a sistării eliminărilor urinare de fosfați și a eliberării lor crescute consecutiv intensificării catabolismului protidic. Concentrația plasmatică a PTH crește rapid în IRA, dar perfuzia de PTH la acești pacienți nu mărește nivelul calcemiei, demonstrînd că principalul mecanism al hipocalcemia în IRA este neresponsivitatea scheletului la acțiunea demineralizantă a PTH (32). La cîinii în uremie acută s-a constatat creșterea conținutului în calciu al creierului, probabil consecință a excesului de PTH,

modificare ce deține un rol în patogenia tulburărilor neuro-psihice din ITA (3).

Mg^{2+} plasmatic este constant crescut la pacienții cu IRA, în medie la 3 mEq/l (normal 1,5 mEq/l), creșterile fiind însă prea mici pentru a determina manifestări clinice (32), care pot fi provocate însă prin administrare intempestivă de săruri de magneziu (antiacide, laxative etc.).

Cl^- plasmatic este aproape constant diminuat, în medie avînd valori de 90 mEq/l (normal 103 mEq/l), nivelurile cele mai scăzute fiind prezente la pacienții care pierd suc gastric (vărsături, aspirații gastro-duodenale) și la cei cu hipotonii plasmatice severe, la care este scăzută paralel și natremia.

So_4^{2-} cresc intens în IRA, paralel cu concentrația ureei, pînă la valori medii de 10 mEq/l (normal 1,5 mEq/l), creșterile fiind corelate cu intensitatea catabolismului protidic.

Fosfații cresc mai puțin intens ajungînd în medie la o valoare de 4 mEq/l (normal 1 mEq/l). O evoluție asemănătoare are și concentrația plasmatică a acizilor organici, a căror creștere explică deficitul anionic (totalitatea anionilor plasmatici din care se scade concentrația acizilor organici), inferior în IRA cu 8—10 mEq/l față de totalitatea cationilor.

Tulburările hidrice în IRA afectează atît conținutul total de apă al organismului cît și repartiția intersectorală. Apa totală crește ca urmare a descărcărilor în sectorul extracelular de apă „endogenă” (apa de constituție a țesuturilor și apa produsă prin oxidarea protidelor și a lipidelor), rezultată din metabolismul celular. Sursele endogene eliberează peste 400 ml apă zilnic, din care 300 ml rezultă din catabolismul protidic și lipidic și peste 100 ml este eliberată din țesuturi. Frecvent o anumită cantitate de apă este rezultatul supraîncărcării cu apă pentru „forțarea” diurezei. Deoarece

în aceste condiții sectorul extracelular se îmbogățește printr-un exces de apă fără electroliți, presiunea osmotică a lichidelor extracelulare va fi mult scăzută față de cea a lichidelor celulare, care crește ca urmare a in-

exces de CO_2 menține fără modificări valoarea raportului bicarbonaților și pH plasmatic. De aceea orice cauză care va împiedica hiperventilația (obstrucția căilor respiratorii etc.) va provoca acumulări de CO_2 și scăderi

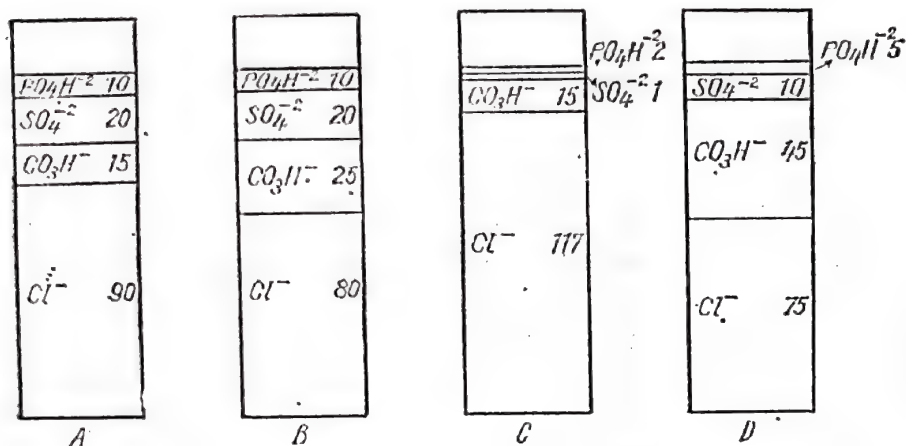


Fig. 62 — Exemple de tulburări acido-bazice posibile în IRA (după Kleinknecht, 1977).

a) — Acidoză metabolică prin acumulare de acizi nevolatili (SO_4^{2-} , PO_4H^{2-}) (pH arterial 7,30); b) — acidoză metabolică mai puțin intensă cu bicarbonați normali, cu acidoză gazoasă supraadăugată — anurie asociată cu încălcarea căilor respiratorii (pH arterial 7,20); c) — acidoză hipercloremică — nefrită interstițială de origine urologică (pH arterial 7,30); d) — alcaloză metabolică — insuficiență renală acută asociată cu vărsături abundente (pH arterial 7,45).

fluxului intracelular de Na^+ , a acidozei și a intensificării catabolismului. Gradientul astfel creat face ca o anumită cantitate de apă să fie transferată din mediul extracelular în celule, rezultând un sindrom complex de deshidratare hipotonă extracelulară cu hiperhidratare celulară. Când cantitatea de apă administrată exogen, sau provenită din catabolismul tisular mult intensificat, este excesivă, se poate ajunge chiar la o hiperhidratare globală — intoxicația cu apă. Hiperhidratarea celulară determină manifestări digestive (anorexie, absența setei și chiar repulsia pentru lichide, vărsături etc.), manifestări neuro-psihice (astenie, cefalee, amețeli, crampe musculare, uneori convulsii, stări confuzionale, tulburări psihice și chiar stări comatoase) și agravează oligoanuria prin tumefierea celulelor tubulare, iar deshidratarea extracelulară provoacă sau agravează hipovolemia, frecvent factorul determinant al IRA.

Alterările echilibrului acido-bazic sînt caracterizate prin acidoză metabolică consecutivă acumulării de acizi nevolatili, compensată obișnuit prin hiperventilație, care prin eliminarea în

rapide ale pH plasmatic la 7,30—7,25 și chiar sub aceste valori — acidoză mixtă.

Acidoza metabolică a pacienților cu IRA este consecința atît a sistării eliminărilor urinare de H^+ și a deficitului amoniogenezei tubulare, cît și a producerii în exces de acizi nevolatili (sulfuric, fosforic, acizi organici etc.), rezultați mai ales ai intensificării catabolismului protidic și, într-o măsură mai redusă, ai metabolizării incomplete a glucidelor și lipidelor (42). În IRA care însoțesc stări de șoc la producerea acidozei metabolice contribuie și acidul lactic, generat în exces ca urmare a hipoxiei tisulare, iar în IRA însoțite de diaree uremice se adaugă și pierderile de alcali prin tubul digestiv. În schimb, în IRA însoțite de vărsături abundente se poate ajunge la alcaloze metabolice, ca urmare a pierderilor importante de H^+ . În fig. 62 (reprodusă după Kleinknecht D.) sînt schematizate cîteva tipuri de tulburări ale echilibrului acido-bazic întîlnite în IRA.

Producerea în exces de acizi nevolatili, care poate ajunge pînă la 50—100 mEq/24 ore (43), mărește pro-

gresiv valoarea „anionilor nemăsurabili” [$\text{Na}^+ - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)$] și diminuează concentrația bicarbonaților plasmatici obișnuit cu 1—2 mEq/24 ore, iar la cei cu hipercatabolism protidic foarte intens (IRA postoperatorie sau posttraumatică), ca urmare a invaziei de fosfați și sulfati, scăderile sînt mult mai profunde. Consecințele acidozei metabolice din IRA sînt multiple și afectează în primul rînd hemodinamica, acidoza exercitînd efecte deprimante atît asupra cordului cît și asupra reactivității vasculare la stimulii presori fiziologici.

Tulburările activității diverselor sisteme — sindromul azotemic — sînt cu atît mai grave cu cît au trecut mai multe zile de la instalarea oligoanuriei și au mecanisme patogenice complexe și încă insuficient elucidate.

Tulburările neuro-psihice, extrem de variate, sînt consecința atît a intoxicației uremice cît și a alterărilor hidro-electrolitice menționate. Minime la pacienții corect dializați, la care există doar o oarecare astenie, și dispărînd rapid consecutiv hemodializei, tulburările neuro-psihice constau în: hiperreflexie în stadiile inițiale și slăbirea reflexelor, chiar areflexie, în stadiile terminale, contracții musculare fasciculare, crize convulsive — consecințe ale edemului cerebral ca urmare a intoxicației cu apă, rareori simptom al unui abces cerebral sau al unei tromboflebite cerebrale și uneori ca rezultat al tulburărilor hidro-electrolitice (hiponatremie, hipocalcemie) sau al tulburărilor vasculare —, cefalee, somnolență sau agitație, anxietate, chiar paranoia, delir, halucinații, stări de obnubilare pînă la comă. Areflexia și starea de inconștiență sînt semne de prognostic grav, mai ales cu concentrații plasmatice ale ureei între 150—180 mg/100 ml, deoarece indică prezența unor grave leziuni cerebrale (edem, hemoragie, inflamație). EEG prezintă atipii difuze (ritm de bază încetinit și turtit, cu unde delta și

theta inconstante), chiar și în absența semnelor clinice.

Tulburările digestive sînt constante și constau în: anorexie, grețuri, vărsături — mai precoce și mai intense în special în condiții de hiperhidratare —, limbă uscată, prăjită, cu crevase pe măsură ce se agravează uremia, mucoase buco-faringiene uscate, voce stinsă, deglutiție dificilă și apoi dureroasă din cauza ulcerărilor pe mucoase, uneori stomatite, excepțional parotidite, constipație urmată apoi de diaree uremică, agravată de alimentația hipertona sau administrată prea rapid, precum și de lichidele zaharate, uneori diaree sanguinolentă consecutivă ulcerărilor acute gastro-duodenale sau purperei difuze determinată de diateza hemoragică uremică, complicație ce poate provoca chiar moartea pacientului. Deși patogenia hemoragiilor digestive în IRA este încă insuficient clarificată, s-a constatat că frecvența lor scade semnificativ dacă este controlată uremia (23). Meteorismul abdominal, durerile și ileusul dinamic, ale căror mecanisme complexe sînt încă neprecizate, simulează uneori un abdomen acut (ocluzie, perforație, peritonită) și de aceea nu rareori pacientul este supus unei intervenții exploratoare.

Tulburările cardio-vasculare sînt determinate inițial de afecțiunea cauzală și mai tîrziu de dereglările electrolitice și/sau supraîncărcarea cu lichide saline. Pulsul, la început normal, se accelerează progresiv, tensiunea arterială este de obicei normală, excepție făcînd IRA determinate de anumite intoxicații (CCl_4) și de nefropatii glomerulare acute, necroze corticale, infarcte renale, în care există creșteri tensionale moderate, precum și de nefropatiile vasculare acute, însoțite frecvent de hipertensiune severă. Dar și în cazurile obișnuite de IRA, dacă se prelungește faza oligoanurică la 1/3 din pacienți se instalează hiperten-

siune arterială însoțită de retinopatie, ca urmare a supraîncărcării cu lichide și a descărcărilor crescute de renină (20). Tulburările metabolice miocardice și hipovolemice pot provoca insuficiență cardiacă, mai ales în cazurile în care cordul era suprasolicitat anterior (hipertensiune arterială, anemii, cardiopatii etc.). ECG, normală la început, cu excepția bolilor multisistemice care afectează simultan cordul și rinichii (vasculite), începe să se modifice pe măsura agravării alterărilor hidro-electrolitice. Astfel se produc disritmii de toate tipurile, fibrilație atrială, diverse grade de bloc atrio-ventricular etc. consecutiv alterărilor electrolitice (hiperkaliemie, hipermaгнеziemie, hipocalcemie), a tulburărilor echilibrului acido-bazic (acidoză) și, adeseori, ca urmare a tratamentului digitalic. În unele cazuri însă, alterările traseului ECG, deși sugerează o origine „metabolică“, nu se corelează cu nici o modificare umorală și dispar după hemodializă (23). Edemele, absente în IRA necomplicate, se pot instala consecutiv administrării unor mari cantități de seruri clorurosodice, uneori examenul radiologic evidențiind prezența de lichid în cavitatea pleurală și plămîni (plămînul uremic), precum și în pericard, unde în cazuri grave realizează chiar o tamponadă cardiacă ce pune în pericol viața pacientului. Frecvența pericarditei uremice, care ajungea în oligoanuriile prelungite pînă la 18%, mai recent a devenit extrem de rară (sub 1%), ca urmare a hemodializelor repetate (20).

Tulburările respiratorii sînt rare în fazele inițiale ale oligoanuriei și se datorează formării și detașării crustelor faringiene și bronșice, care atunci cînd sînt voluminoase pot provoca respirație striduloasă și dispnee și chiar să impună traheostomia. Examele radiologice evidențiază zone focale congestive întinse în porțiunile mediale pulmonare, dar percuția

și ascultația nu relevă modificări și numai dispneea ușoară indică dezvoltarea unor leziuni pulmonare. Apoi respirațiile devin mai rapide și mai profunde — respirații Küssmaul — dovadă a acidozei metabolice. Frecvent survin infecții (bronșite și pneumonii), uneori provocate de levuri, ca rezultat al tratamentului îndelungat cu antibiotice (23). Consecutiv alterării progresive a activității cardiace dispneea se accentuează, putîndu-se ajunge chiar la edem pulmonar — plămînul uremic; deobicei însă edemul pulmonar acut este consecința supraîncărcării hidrice.

Tulburările sanguine afectează toate liniile medulare și se manifestă prin anemii, leucocitoze, trombopatii.

Anemiile de tip hipocrom apar mai devreme sau mai tîrziu în cursul IRA și, cu toate că numărul eritrocitelor scade adeseori sub 2 mil./mmc, sînt în general bine suportate. În IRA instalată după hemolize grave (avort septic, transfuzii incompatibile etc.) anemia se instalează acut și se evidențiază prin diminuări corespunzătoare ale concentrației Hb și ale hematocritului, iar în IRA de alte cauze anemiile se instalează lent și persistă săptămîni sau luni după reluarea diurezei. Mecanismele anemiilor uremice sînt complexe, intervenind atît diminuarea profundă a eritropoiezei, prezentă încă din primele zile de anurie și demonstrată de eritroblastopenia medulară și diminuarea sub 20% a utilizării fierului izotopic (^{59}Fe), probabil ca urmare a scăderii sintezei renale de eritropoietină, cît și accentuarea hemolizei, dovedită de scurtarea duratei de viață a eritrocitelor. Adeseori acestor mecanisme principale li se adaugă pierderi eritrocitare consecutive hemoragiilor, precum și hemodiluția, care accentuează scăderea reală a numărului eritrocitelor.

Leucocitoza cu granulocitoză se instalează încă din prima zi de evoluție a IRA, fiind prezentă atît în cazurile

cu etiologie septică — în care poate ajunge la 20—25 000 elemente/mm³ —, cit și în cazurile nonseptice (transfuzii incompatibile etc.). Leucocitoza crește pe măsura agravării uremiei, atinge nivelul maxim în prima săptămână de evoluție și scade lent după reluarea diurezei. Raportul medular dintre elementele serie albe și roșii este net crescut, ca rezultat al modificărilor divergente dintre granulocitopoieză, care este intens activată și eritropoieză, care este profund inhibată.

Trombocitele circulante nu scad numeric, excepție făcând cazurile în care se produce un sindrom de coagulare intravasculară diseminată (IRA prin accidente obstetricale etc.), dar apar alterări calitative trombocitare atribuite excesului de uree, care au ca rezultat instalarea unor grave defecte de hemostază. Diateza hemoragică uremică, care se manifestă prin hemoragii petesiale cutanate și mucoase ce apar mai ales după cea de a doua săptămână de oligoanurie la pacienții incorect tratați, se datorează unor defecte ale troficității capilare, trombopatiei și diminuării sintezei unor factori plasmatici ai coagulării.

Infecțiile survin frecvent la pacienții cu IRA, la care reprezintă cauza cea mai frecventă a morții. Incidența cea mai mare o au infecțiile tractului respirator (traheite, bronșite, bronhopneumonii), observate la aproximativ jumătate din pacienții cu IRA și datorate creșterii secrețiilor bronșice sau aspirației conținutului vomelor (35). Pe locul al doilea se situează infecțiile tractului urinar produse ca urmare a cateterelor *à demeure* sau a cateterismelor vezicale repetate și favorizate de creșterea sensibilității la infecții a rinichilor pacienților cu IRA. În IRA prin plăgi de război s-au observat infecții la 3/4 din pacienți, în timp ce la civilii răniți infecțiile au fost prezente numai la 1/2 din pacienți. Septicemiile au avut o frecvență

de 10—25% și au fost provocate de plăgi ale tractului urinar, șunturi arteriovenoase necesare hemodializei, dializa peritoneală etc., iar germenii cei mai frecvent izolați au fost cei gram negativi (proteus, klebsiella, pseudomonas, E. coli și coliformi). (35). Nu s-au precizat încă mecanismele care stau la baza scăderii rezistenței la infecții a pacienților cu IRA, dar, deoarece activitatea fagocitară și producerea de anticorpi s-au dovedit normale, se admite că un rol fundamental îl deține diminuarea mecanismelor imune celulare sub acțiunea unor „toxine” uremice.

Faza poliurică

Faza poliurică survine obișnuit după 9—15 zile de la debutul IRA, uneori mai devreme în formele cu evoluție favorabilă, și este caracterizată prin creșterea progresivă a volumului urinar, uneori mai rapidă, alteori mai lentă, în general diureza dublindu-se zilnic, astfel că în decurs de 5—6 zile ajunge la 2—3 l/24 ore și mult mai rar la 4—5 l/24 ore. Deoarece rinichiul nu își recapătă capacitatea de concentrare a urinei decât după un număr de săptămâni, în faza poliurică urina are greutate specifică apropiată de aceea a ultrafiltratului plasmatic, conține cantități reduse de uree și alți constituenți ai N neproteic, în schimb, eliminările de Na⁺ sînt reduse, cele de K⁺ au crescut, la fel ca și cele de H⁺ și nu se mai pierde HCO₃⁻.

Înainte de intrarea în practica curentă a dializei, după perioada de oligoanurie se instala uneori o diureză excesivă cu pierderi importante de electroliți (Na⁺, K⁺ etc.), urmate de grave perturbări hidro-electrolitice și uneori de moartea pacientului. Asemenea perioade poliurice periculoase, datorate hiperhidratării excesive și diurezei osmotice consecutive

eliminărilor crescute de uree, sînt actualmente doar rareori observate (23). Dacă pacientul nu a fost dializat corect în timpul fazei oligoanurice, în primele 4—7 zile după reluarea diurezei starea sa generală nu se ameliorează, persistă anumite manifestări clinice ale sindromului uremic (vărsături, tulburări neurologice, hipertensiune arterială etc.), precum și unele alterări umorale (hiperazotemia, hiperpotasemia, acidoza metabolică etc.) (27). De abia după cîteva zile de poliurie starea generală a pacientului se ameliorează evident, dispar progresiv obnubilarea și somnolența, limba și mucoasele buco-faringiene încep să se umecteze, dar persistă greața și uneori vărsăturile, mai ales dacă pacientul este silit să se alimenteze, diareea poate continua cîteva zile, tensiunea arterială se normalizează la fel și modificările ECG, catarul respirator dispare.

Perioada poliurică necesită o atenție deosebită, în special în ceea ce privește aportul hidro-electrolitic, deoarece persistă încă o anumită reducere a RFG și de aceea se pot instala încă tulburări ale bilanțului hidric (hiper- sau hiponatremie etc.). După restabilirea echilibrului hidro-electrolitic și normalizarea concentrației plasmaticice a ureei, diureza nu mai depinde decît de aportul hidric și de aceea persistența poliuriei este în general consecința unui aport hidro-salin excesiv și nu a unei insuficiențe a reabsorbției tubulare (23). La pacienții cu necroză tubulară acută în această fază s-au evidențiat hipercalcemii, datorate reabsorbției depozitelor tisulare fosfocalcice pe măsura normalizării fosfatemiei, aceste depozite fiind constituite în faza oligoanurică consecutiv eliberării de fosfați în lichidele extracelulare ca urmare a rabdomiolizei mușchilor lezați (18).

Prognosticul pacientului în faza poliurică nu depinde însă numai de reluarea funcției renale, ci și de alți

factori extrem de periculoși *quod vitam*, printre care: evoluția afecțiunii primare (nefrită, infecție etc.), supraadăugarea unei infecții (pneumonie, infecție urinară etc.), apariția unei hemoragii digestive sau a insuficienței circulatorii etc. De aceea, cu toate că s-au realizat importante progrese prin introducerea sistematică a dializei, în timpul fazei poliurice mor încă aproximativ 1/4 din pacienții cu IRA (49).

Faza de recuperare

Faza de recuperare este lungă, avînd o durată de 3—12 luni și este urmată la cei mai mulți pacienți de vindecare fără sechele. Cu toate acestea nu rareori persistă încă îndelung sau chiar permanent un deficit funcțional, de obicei minor, perfect compatibil cu o viață normală. Astfel la peste 2/3 din pacienții cu IRA după un an de la episodul acut s-a constatat că RFG era încă cu 20—40% sub nivelul normal (28), unii autori susținînd că la pacienții la care oligoanuria nu a durat mai mult de 10 zile recuperarea RFG este totală, iar la cei anurici peste 16 zile recuperarea este incompletă. S-au mai evidențiat alterări ale funcțiilor tubulare, la mulți pacienți fiind diminuată permanent capacitatea de concentrare maximă, la mai puțini funcția de acidificare maximă (28). În schimb, examenele histologice renale au fost normale la cei mai mulți pacienți, doar la unii fiind evidențiate modificări minime și nespecifice, care nu au putut fi corelate cu tulburările funcționale persistente. Sechelele renale, prezente la mai puțin de 10% din pacienții care au evoluat favorabil, sînt în general neevolutive. Doar la un număr foarte redus s-a constatat o alterare progresivă a funcțiilor renale după IRA, însoțită de hipertensiune arterială, situații în care examenele biopsice renale

au evidențiat adesea o fibroză interstițială locală sau difuză (23).

Prognosticul pacienților cu IRA este încă destul de sumbru și depinde în primul rând de afecțiunea cauzală, mortalitatea fiind de aproximativ 60% în IRA postoperatorii și posttraumatice, 30% după IRA de cauze medicale (nefrotoxine) și 10—15% după IRA de cauze obstetricale (27). Riscurile cele mai mari sînt în primele ore de evoluție, datorită unor complicații care nu sînt legate direct de starea uremică (stare de șoc) și în zilele sau săptămînile următoare, prin apariția de complicații hemoragice sau infecțioase, favorizate de starea uremică și răspunzătoare de moartea a peste jumătate din pacienți (23).

Prognosticul mai depinde și de vîrsta pacienților, mulți bătrîni și oameni cu afecțiuni foarte grave fiind ținuți în viață grație tehnologiei medicale actuale (respiratoare, *pacemaker* cardiac etc.) și în cazul lor apariția unei IRA avînd un prognostic extrem de grav (27).

Patogenia IRA

Numeroase cercetări recente clinice și experimentale au contribuit la o mai bună înțelegere a tulburărilor hidro-electrolitice și metabolice ale IRA și, ca urmare a preconizării unui tratament mai corect, au ameliorat substanțial prognosticul sindromului. Cu toate progresele incontestabile, realizate mai ales prin introducerea hemodializelor sistematice pînă la recuperarea funcțiilor renale, nu s-au găsit încă explicații satisfăcătoare pentru incapacitatea unui rinichi aparent normal de a elabora urină și nici nu au fost precizate mecanismele de producere a leziunilor morfopatologice renale. Această afirmație se referă în primul rînd la IRA de cauze prerrenale și renale, consecințe ale ischemiei și/sau a unor nefrotoxine, în care simp-

tomatologia este similară, dar leziunile renale sînt de gravitate diferită (38).

Studiile morfopatologice ale rinichilor de la pacienții morți în IRA și mai recent ale biopunctatelor renale au subliniat că în IRA leziunile glomerulare și vasculare sînt minime comparativ cu cele tubulare.

Leziunile tubulare, distribuite neregulat, focal, predominant la nivelul tubilor distali (nefroza nefronului inferior), mai ales la joncțiunea cortico-medulară, sînt de intensitate diferită, ajungînd pînă la necroză celulară și ruptura membranei bazale (tubulor-rhexis), cu stabilirea frecventă de comunicări între capilarele peritubulare și lumenul tubular, ceea ce explică eventuala hematurie și prezența de cilindri hematici. Tubii proximali dilatați prezintă unele celule turtite, altele atrofiate, cu citoplasmă eozinofilă omogenă, rareori celule necrozate. Electronomicroscopia evidențiază dispariția precoce a „marginii în perie“, disoluția mitocondriilor, prezența a numeroase vacuole și corpi de incluzie în citoplasmă, iar în celulele mai lezate dezintegrarea nucleului. În lumenul tubilor, în special al celor distali și colectori, se găsesc numeroși cilindri hialini și pigmentari, bogați în mucoproteina Tamm-Horsfall, conținînd celule necrozate descuamate, resturi celulare și frecvent hemoglobină. În IRA consecutive unor hemolize masive, sau a unor rhabdmiolize intense, în lumenul tubular se găsesc cilindri hemoglobinici și, respectiv, mioglobinici.

În IRA produse prin nefrotoxine leziunile, mult mai grave și mai uniforme, sînt localizate în special în tubii proximali, cînd substanța nefrotoxică a fost o sare a unui metal greu și în tubii distali, cînd a fost o toxină bacteriană. Leziunile sînt variabile de la tumefierea moderată a celulelor tubulare, reducerea microvililor și *swel-*

ling mitochondrial, pînă la necroză celulară cu picnoză nuclează, disoluție mitochondrială și coagulare citoplasmatică, obișnuit însă cu menținerea integrității membranei bazale tubulare. Celulele necrozate se descuamează și sînt înglobate în numeroșii cilindri granuloși, care dau impresia că obstruează lumenul tubular.

Uneori în rinichiul unui pacient cu IRA inițial nefrotoxică (HgCl_2) se găsește tubulorrhesis — leziunea caracteristică a rinichilor de șoc —, deoarece substanța nefrotoxică, concomitent cu lezarea directă a epitelului tubular, a provocat și vărsături și/sau diaree cu deshidratare, colaps vascular, hipotensiune și stare de șoc (25).

Interstițiul renal este edematos, explicînd creșterea volumului și greutatea renale, uneori cu 40—50% față de normal. Examenle microscopice arată distanțarea tubilor, consecință a edemului, precum și prezența unui infiltrat cu limfocite, monocite și plasmocite, mai ales la joncțiunea corticomedulară, unde sînt prezente și cele mai grave leziuni tubulare.

Glomerulii prezintă obișnuit doar îngroșări ale membranei bazale și edem al celulelor endoteliale și de acoperire, iar în capsula Bowman, în primele zile de oligoanurie, se găsește un precipitat colorabil cu eozină, constituit din celule epiteliale descuamate. Unii autori au remarcat prezența unor trombi fibrino-plachetari în glomeruli și arteriolele preglomerulare, atribuiți unor procese de coagulare intravasculară diseminată și care dispar odată cu reluarea activității renale (9). În IRA provocată prin perfuzia unor mari cantități de norepinefrină în artera renală, examenle electronmicroscopice au evidențiat alterări importante ale suprafeței viscerale a capilarelor glomerulare, caracterizate prin dispariția pedicelilor, sudarea celulelor endoteliale și dispariția *slit membranei*. Creșterea flu-

xului sanguin renal mult peste nivelul obișnuit, prin perfuzia unor mari cantități de soluții clorurosodice, nu a fost urmată de reluarea diurezei, dovedind că leziunile glomerulare dețin un rol important în sistarea filtrării glomerulare. Dar asemenea leziuni glomerulare nu au fost observate decît în acest model experimental, lipsind din rinichii altor tipuri de IRA (10).

Predominanța leziunilor la nivel tubular stă la baza concepției clasice, conform căreia necroza tubulară acută — consecință a ischemiei renale sau a unor variate nefrotoxice —, ar reprezenta substratul patogen al IRA. Dar această concepție este contrazisă de o serie de fapte. Astfel, s-a subliniat că, cel puțin la om, leziunile tubulare sînt diseminate și, alături de tubi lezați parțial sau total, există tubi cu aspect histologic, și probabil cu funcționalitate, normale. S-a constatat de asemenea că leziuni similare celor din rinichii în IRA se găsesc și în rinichii pacienților morți de afecțiuni ce nu au evoluat cu alterări funcționale renale, iar în rinichii pacienților morți în IRA uneori leziunile sînt minime sau chiar absente (14). Lipsa de concordanță între amplitudinea redusă a leziunilor morfopatologice renale și prăbușirea activității renale pune la îndoială afirmația că IRA ar fi consecință a leziunilor morfologice tubulare și susține importanța patogenă a unor tulburări funcționale persistente, deși nu se poate exclude participarea unor discrete leziuni morfologice și/sau funcționale tubulare (turtirea celulelor epiteliale, alterarea organitelor celulare, leziunile biochimice și enzimice etc.).

Oligoanuria — principalul simptom al IRA care condiționează retenția azotată și toate celelalte tulburări —, poate fi teoretic consecință a 3 mecanisme principale și anume: scăderea pînă la sistare a filtrării glomerulare, reabsorbția masivă sau chiar totală

a ultrafiltratului la nivel tubular și obstrucția mecanică a tubilor, care împiedică lichidul tubular să ajungă în căile excretore. Aceste 3 mecanisme, care reprezintă baza principalelor teorii patologice ale opririi fluxului urinar în IRA, sînt dovedite de o serie de cercetări clinice și experimentale și contrazise de rezultatul altor studii. De aceea, cei mai mulți autori admit că nici unul din aceste mecanisme nu poate explica singur patogenia oligoanuriei din IRA și mai probabil apare intervenția lor concomitentă, cu pondere probabil variabilă în diverse tipuri etio-patogenice, deși nu se poate exclude nici participarea altor mecanisme încă necunoscute.

Diminuarea FRG

Diminuarea FRG, probabil mecanismul fundamental al principalelor manifestări ale IRA (oligoanurie și azo-

cercetări au investigat acest mecanism în special în IRA de cauze prerenale, consecință a diminuării volumului sanguin circulant efectiv, ca urmare a pierderilor extravasculare sau a sechestrării intravasculare sau intratisulare de sînge, plasmă sau lichide electrolitice, iar alteleori a insuficienței cardiace cu debit scăzut sau crescut. În toate aceste condiții patologice hipovolemia, absolută sau doar relativă, atunci cînd atinge limita inferioară a mecanismelor de autoreglare a irigației renale, va determina scăderi ale fluxului sanguin renal, care se vor repercuta asupra ratei filtrării glomerulare. (fig. 63).

Numeroase cercetări au investigat efectele hipoperfuziei renale, realizată experimental prin clamparea progresivă a arterei renale sau prin hemoragie, asupra fluxului urinar. Pe asemenea modele experimentale s-a demonstrat că, atît timp cît presiunea de perfuzie se menține la valori de peste

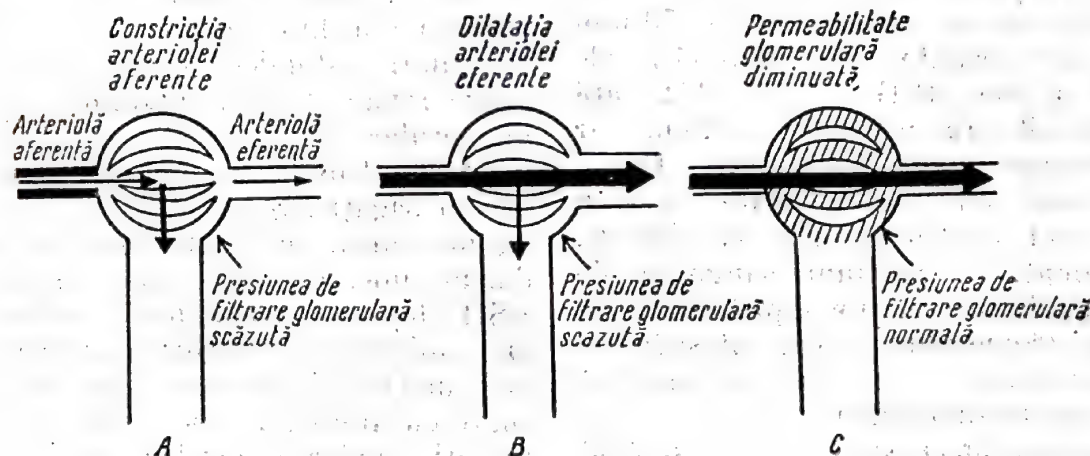


Fig. 63 — Teorii vasculare ale IRA (după Gabow și colab.)

a — Constricția arteriolei aferente scade fluxul sanguin glomerular și presiunea de filtrare și astfel diminuează filtrarea glomerulară; b — dilatația arteriolei eferente scade presiunea glomerulară de filtrare și astfel filtrarea glomerulară, dacă se menține fluxul sanguin prin glomerul; c — permeabilitatea glomerulară scăzută poate diminua filtrarea glomerulară dacă se mențin presiunea glomerulară de filtrare și fluxul sanguin.

temie progresivă), poate fi consecința unui flux sanguin inadecvat cu diminuare masivă a presiunii efective de filtrare, sau a impermeabilității membranei filtrante în condițiile unui flux sanguin adecvat (25). Cele mai multe

80 mm Hg, nu se modifică FSR, FRG și SNRFG, consecutiv intrării în activitate a mecanismelor de autoreglare a irigației renale și, în special, a dilatației arteriolei aferente (46) (54). Cu toate că FSR total nu se mo-

difică, prin metoda spălării gazelor inerte (^{85}Kr , ^{133}Xe) și a microsferelor, s-a dovedit că hipotensiunile în jurul a 80 mm Hg se însoțesc de o redistribuție intrarenală a fluxului sanguin, cu derivarea singelui mai ales spre glomerulii corticali interni și juxtamedulari și cu ischemie relativă focală corticală (8), probabil datorită sintezei de prostaglandine cu efect vasodilatator din grupul PGA și PGE (a se vedea „Reglarea activității renale”).

Aceste modificări vasculare intrarenale explică faptul că rinichii celor care mor după aproximativ 10 zile de IRA prezintă cortexul palid și medulara închisă la culoare și cu striții accentuate (1).

Rezistența vasculară renală totală este minimă la presiuni arteriale de aproximativ 80 mm Hg și de aceea orice scădere presională sub acest nivel este urmată de scăderea proporțională a irigației renale și, consecutiv, de diminuarea ratei filtrării glomerulare. Experimental s-a dovedit că scăderile presionale între 70 și 50 mm Hg sunt urmate de diminuări ale FSR și ale RFG la $2/3-1/2$ față de valorile din perioada de fond, iar la presiuni între 55 și 45 mm Hg se instalează anurie, cu toate că unii glomeruli continuă încă să filtreze. În sfârșit, la presiuni sanguine de 40 mm Hg încetează complet SNRFG, atât în glomerulii corticali cât și în cei juxtamedulari, deși rinichii continuă încă să fie slab irigați (36).

Cercetări efectuate pe om au demonstrat că sechestrarea singelui în vasele extremităților, prin garouri aplicate la rădăcina membrilor (15) sau prin balonașe introduse în vena cavă inferioară (13), produce după câteva minute diminuări ale FSR, RFG și ale diurezei, cu toate că presiunea arterială sistemică nu prezenta modificări, iar debitul cardiac era doar ușor scăzut. Aceste constatări dovedesc că scăderi minore ale debitului cardiac, insuficiente pentru a influența ni-

velul tensiunii arteriale sistemice, provoacă diminuări semnificative ale irigației renale, putând declanșa chiar IRA (27).

Rezultatele menționate, obținute în experiment acut, demonstrează corelațiile dintre diminuarea FSR, scăderea presiunii de perfuzie renală și diureză, precizând că sub o anumită presiune diureze începe să scadă, ca rezultat al diminuării presiunii efective de filtrare, iar când se ajunge la un anumit nivel critic fluxul urinar încetează. Aceste rezultate furnizează o bună explicație pentru patogenia IRA funcțională, instalată ca urmare a hipovolemiilor acute și care dispare prin normalizarea condițiilor hemodinamice sistemice și intrarenale.

Cercetările experimentale și clinice efectuate în IRA de diverse etiologii au precizat că, atât în IRA postischemice, cât și în cele produse de nefrotoxine, există o diminuare a FSR cu ischemie renală persistentă și autoîntreținută, consecință în IRA de cauze prerenale a hipovolemiei (și a hipotensiunii) sistemice, iar în IRA de cauze renale a unor adaptări tubuloglomerulare (a se vedea „Echilibrul glomerulo-tubular”). Această modificare a irigației renale este considerată ca mecanism patogenic fundamental, dar nu unic, al IRA, deoarece scăderea FSR deprimă RFG până la anurie. Determinările modificărilor irigației renale în IRA de diverse etiologii, efectuate cu diferite metode indirecte (coloranți, spălarea gazelor inerte marcate izotopic, angiografia etc.), au evidențiat diminuări ale FSR la $1/2$ sau chiar la $1/4$ din normal. Măsurarea directă a fluxului sanguin în arterele renale cu ajutorul fluometrelor magnetice a demonstrat însă că în IRA nu se produc scăderi atât de masive ale FSR, găsindu-se valori de 60–100% din normal, cu toate că diureza era absentă (45) (10). Aceste constatări, pe lângă că pun în discuție importanța scăderii FSR în patogenia cligianuriei

din IRA, ridică și problema mecanismelor de producere a necrozei tubulare acute, atribuită obișnuit diminuării irigației renale. Deoarece doar 5% din metabolismul renal normal este suficient pentru menținerea viabilității celulelor tubulare și a diverselor lor activități, cu excepția reabsorbției Na^+ și în IRA sarcina de Na^+ care trebuie reabsorbit în tubi scade proporțional cu diminuarea filtrării glomerulare, rezultă că FSR, deși scăzut, se menține la niveluri superioare celor necesare pentru prevenirea apariției necrozei celulelor tubulare. Ischemia renală în IRA este autoîntreținută și nu cedează după corectarea tulburărilor hemodinamice sistemice (48), fapt demonstrat atât la animale în IRA prin hemoglobinemie sau prin perfuzii de norepinefrină în artera renală, la care s-a normalizat FSR prin încărcarea cu soluții saline, cât și la pacienții la care s-au administrat perfuzii scurte de vasodilatatoare. Aceste constatări dovedesc că în IRA, după o anumită perioadă de ischemie, se instalează importante modificări hemodinamice intrarenale. Unii autori au susținut că se instalează constricția arteriolei eferente, având ca rezultat diminuarea presiunii efective de filtrare și a RFG, fără modificări semnificative ale rezistenței vasculare renale totale și, respectiv, ale FSR. Această ipoteză este însă combătută de rezultatele micropuncțiilor tubulare, care au evidențiat discrepanțe între SNRFG, care poate fi normală sau doar ușor scăzută, și RFG întregului rinichi, care este profund alterată. Contra acestei ipoteze pledează și determinările directe ale presiunilor hidrostatice în arteriolele glomerulare aferente și eferente, care nu au demonstrat diferențe ale gradientilor de-a lungul capilarelor glomerulare, ci doar o reducere a permeabilității glomerulare totale (6). Pe baza acestor rezultate unii autori

au atribuit diminuarea RFG unor alterări morfofuncționale ale membranei filtrante glomerulare.

Constatarea că FSR nu revine la normal după înlăturarea unei obstrucții parțiale sau totale a arterei renale la șobolani — ischemie renală cu reluare inadecvată a fluxului — a fost interpretată ca rezultat al instalării unui edem al endoteliului capilar consecutiv ischemiei. Celulele tumefiate și eritrocitele sechestrate ar împiedica reluarea fluxului sanguin în sectorul microcirculației renale, atunci când se restabilește presiunea arterială (26). Cercetările efectuate pe șobolani Munich-Wistar cu glomeruli superficiali nu au confirmat această ipoteză, demonstrând că ischemia persistentă glomerulară este consecința constricției arteriolelor aferente și nu a tumefierii celulelor endoteliale (11).

Prezența de trombi fibrino-plachetari în capilarele glomerulare și arteriolele preglomerulare, atribuiți unor procese de coagulare intravasculară diseminată și descoperiți uneori și în rinichii pacienților cu IRA, a fost de asemenea incriminată că ar contribui la prăbușirea filtrării glomerulare (9). Aceste leziuni, de altfel foarte rare la om, sînt considerate însă mai degrabă că ar favoriza constituirea sechelelor funcționale renale persistente sau chiar definitive, decît că ar putea provoca diminuarea masivă a filtrării glomerulare (47). În schimb, producții de degradare ai fibrinei, care se generează în aceste condiții în mari cantități și a căror concentrație este crescută în singele venos renal, ar putea interveni în producerea, întreținerea și agravarea modificărilor rezistenței vasculare renale. Procesul de coagulare intravasculară, deși este foarte probabil că are loc și în vasele mici ale rinichilor în condițiile patologice însoțite de IRA, este însă autolimitat și de scurtă durată, fiind prompt stopat prin intervenția rapidă și energică a factorilor fiziologici autocoagulanți

și fibrinolitici, de aceea rolul său în producerea oligoanuriei, dacă există, este redus.

Eșecul explicării diminuării RFG în IRA datorită unor modificări morfologice ale membranei filtrante glomerulare, a fost urmat de alte cercetări care au investigat rolul modificărilor funcționale ale irigației renale.

O serie de cercetări experimentale au sugerat că în IRA, deși FSR total apare a fi adesea nemodificat, sau doar moderat scăzut, alterarea RFG ar fi consecința redistribuției intrarenale a singelui. Cunoscută încă de multă vreme, această modificare a irigației rinichiului a fost demonstrată recent prin dispariția componentei rapide a curbei de spălare a ^{133}Xe — dovada diminuării accentuate a irigației corticale —, concomitent cu derivarea unei cote mai mari de sânge spre nefronii din straturile profunde corticale și cei juxtamedulari (21). Scăderea irigației corticale renale este neuniformă, are caracter zonal, diseminat și se accentuează pe măsura creșterii intensității și persistenței hipotensiunii hemoragice. Procesul redistribuției intrarenale a singelui nu este afectat de denervarea renală și nici de administrarea de manitol (41).

Mecanismele de producere a vasoconstricției renale și a redistribuției sanguine intrarenale în IRA sînt încă insuficient elucidate. Cei mai mulți autori susțin intervenția sistemului renină-angiotensină, deoarece în diverse forme etiologice de IRA s-au evidențiat niveluri sanguine mult crescute ale reninei (24) și pentru că în condițiile patologice care se complică obișnuit cu IRA (intervențiile chirurgicale, deplețiile de volum etc.) există constant hiperreninemie; de asemenea s-a dovedit experimental că perfuzia prelungită de angiotensină determină la iepuri tubulonecroză fără oligurie (17), iar necroza tubulară, similară la animalele cu niveluri crescute de renină și la cele cu niveluri scăzute, se

însoțește de IRA numai la primul grup (12). Descărcările crescute de renină în IRA de cauze prerenale ar fi consecința stimulării în special a receptorului vascular, iar în IRA prin nefrotoxine mai ales a stimulării celulelor maculei dense de către concentrația crescută a Na^+ în lichidul tubular, consecutiv alterării reabsorbției acestui ion în ansa Henle și tubul proximal. Generată în cantități crescute, ca urmare a stimulării receptorului intravascular și/sau a celulelor maculei dense, renina ar acționa în special intrarenal, determinînd constricția arteriolelor aferente și scăderea FSR. Activările crescute de renină ar continua pînă ce celulele tubului proximal și cele ale ansei Henle se refac și pot să-și reia funcția de reabsorbție a Na^+ .

Importanța reninei în patogenia vasoconstricției renale autoîntreținute este contrazisă de o serie de rezultate experimentale. Astfel s-a dovedit că renina este crescută în IRA prin administrare de HgCl_2 , dar nu și în cea determinată de glicerol (31), imunizarea șobolanilor față de renina de porc sau perfuzia de inhibitori reninici nu împiedică producerea IRA prin HgCl_2 sau glicerol, iar nivelul reninei plasmatice nu este întotdeauna crescut la pacienții cu IRA. Aceste constatări au determinat pe unii autori să considere că hiperreninemia în IRA ar fi consecința și nu cauza modificărilor hemodinamice intrarenale. Dar chiar dacă sistemul renină-angiotensină nu este cauză primară, activarea sa în IRA poate contribui la întreținerea ischemiei renale, dovadă fiind faptul că deprimarea sa prin menținerea șobolanilor pe o dietă bogată în K^+ timp de cîteva săptămîni, sau prin încărcarea prelungită cu Na^+ , previne aproape complet instalarea IRA după administrarea de HgCl_2 , bicromat, mioglobină etc.; de asemenea s-a remarcat că IRA este absentă la cei mai mulți pacienți cu ci-

roză, insuficiență cardiacă sau alte afecțiuni caracterizate prin descărcări crescute de renină.

S-a sugerat că și catecolaminele ar participa la producerea și apoi la menținerea vasoconstricției renale în IRA, dar oligoanuria poate persista 2-3 săptămâni după corectarea insuficienței hemodinamice care a inițiat IRA, perioadă în care nu există nici o cauză care să mențină crescute descărcările de catecolamine.

Concluzia numeroaselor date menționate anterior este că în IRA de cauze prerenale și renale, deși FSR total nu este diminuat semnificativ, hemodinamica intrarenală este modificată constant și persistent, prin instalarea unei ischemii corticale, cu drenarea preferențială a singelui spre zonele corticale interne și juxtamedulare. Aceste modificări hemodinamice intrarenale, autointreținute de mecanisme locale încă insuficient cunoscute, exercită grave influențe asupra ratei filtrării glomerulare, deoarece nefronii corticali sînt cei care în condiții obișnuite asigură eliminările hidro-saline urinare. Dar faptul că modificările hemodinamice intrarenale și alterările structurale ale nefronilor sînt diseminate și parcelare, iar prăbușirea activității renale este frecvent totală, dovedește că în patogenia oligoanuriei intervin și alte mecanisme, printre care o atenție deosebită au primit în special retrodifuziunea lichidului tubular și blocarea mecanică a tubilor.

Retrodifuziunea pasivă a lichidului intratubular

Retrodifuziunea pasivă a lichidului intratubular, consecutiv alterării permeabilității celulelor tubulare necrozate, a fost sugerată ca mecanism al oligoanuriei încă acum jumătate de secol de către Richards (44), care a observat la examenul microscopic al

rinichiului broaștei intoxicată cu HgCl_2 , că, deși filtrarea glomerulară persista, dovadă fiind prezența unui colorant injectat i.v. în tubii proximali, vezica era goală. Mecanismul retrodifuziunii pasive, negat de unii autori și susținut de alții, nu a fost dovedit direct la om, ci numai pe diverse modele experimentale. Astfel, injectarea de inulină marcată în lumenul tubular al unui rinichi lezat prin ischemie sau nitrat de uraniu a evidențiat excreția semnificativă a substanței marcate în urina recoltată din rinichiul controlateral normal, fapt apreciat ca o dovadă a permeabilității crescute a epiteliului tubular de partea lezată (6) (52). (fig. 64).

Necroza celulară, în special localizată la nivelul tubilor proximali, este urmată de ieșirea din tubi a ultrafiltratului, care se amestecă cu lichidele interstițiale, în contact direct cu capilarele peritubulare. Ca urmare, dispare hipertonia normală a zonei medulare, scăzînd capacitatea de concentrare a urinei prin mecanismul multiplicării contracurent, iar presiunea oncotică intracapilară, menținîndu-se la un nivel superior față de cea interstițială, se produce un transfer excesiv și neselectiv de lichide interstițiale în capilare, avînd ca rezultat readucerea în circulația sistemică a apei, constituenților azotați și a electroliților din filtratul glomerular. Urina care scapă neresorbită, obișnuit sub 400-500 ml/24 ore (oligoanurie), are un conținut în substanțe dizolvate similar celui al lichidului din tubii proximali, greutate specifică 300 mOsm/l (corespunzătoare densității urinare de 1 010), pH neutru, conținut redus în Na^+ și Cl^- .

Retrodifuziunea lichidului tubilor, dacă există, probabil că are loc numai în cazurile în care substanțe nefrotoxice sau ischemia renală prelungită au provocat necroze întinse ale celulelor epiteliale, localizate în deosebi la nivelul tubilor proximali.

Obstrucția mecanică tubulară

Obstrucția mecanică tubulară prin obstacole intraluminale sau prin compresie peritubulară este cel de al treilea mecanism incriminat în pato-

ureterală, sau obstrucția unor tubi izolați, produce în decurs de 24 ore căderea presiunii lichidului intraluminal proximal față de sediul obstrucției, probabil ca urmare a constricției arteriolei aferente și a reducerii consecu-

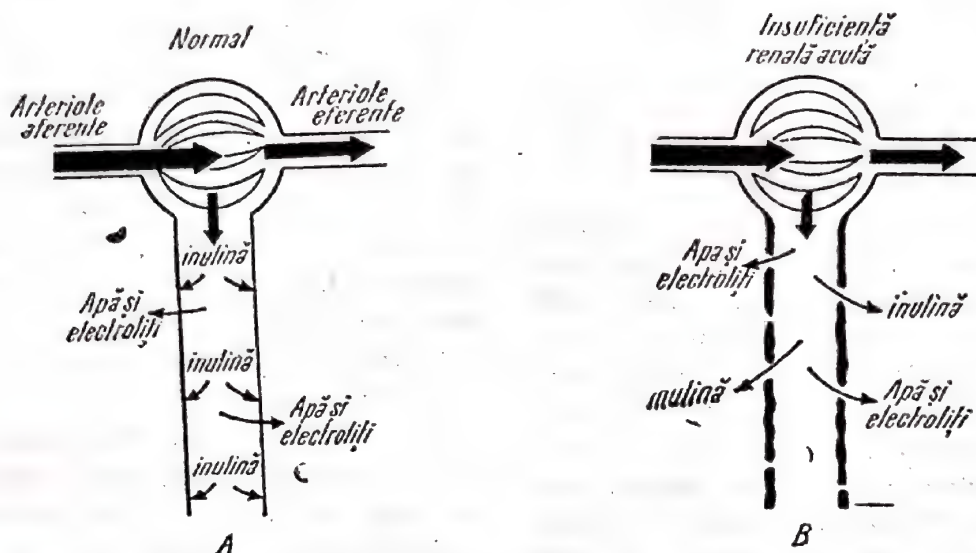


Fig. 64 — Teoria retrodifuziunii pasive în IRA (după Gabow și colab.).
a — Procesul filtrării normale; b — din cauza retrodifuziunii inulinei prin epiteliul tubular lezată clearance-ul inulinei subestimează RFG.

genia oligoanuriei din IRA. S-a menționat anterior că în diverse modele experimentale de IRA, uneori și la om, lumenul tubular este umplut cu debrisuri celulare, pigmenți precipitați (hemoglobinurie sau mioglobinurie), mucoproteină Tamm-Horsfall secretată de celulele tubilor renali și precipitată intraluminal în condiții de ischemie renală — principalul constituent al cilindrilor —, proteine mielomatoase precipitate în prezența compușilor iodati utilizați pentru radiografii renopielo-ureterale, sulfamide etc. Prezența intraluminală a acestor variate substanțe constituie argumentul fundamental al mecanismului obstructiv mecanic al oligoanuriei. (Fig. 65). Dar măsurarea directă a presiunii lichidului din tubii proximali ai nefronilor superficiali la șobolani în IRA prin intoxicație cu $HgCl_2$, care ar fi trebuit să fie crescută în cazul unui obstacol mecanic intratubular, s-a dovedit a fi diminuată (16). De altfel obstrucția

tive a filtrării glomerulare, prin mecanismul de *feedback* tubulo-glomerular (2).

Aceste constatări nu trebuie însă să ducă la subestimarea importanței obstrucției tubulare în IRA, mai ales că nu se poate exclude intervenția unor greșeli tehnice (25). Astfel raritatea obstrucției tubulare în rinichii pacienților și animalelor în IRA poate fi datorată și faptului că sediul obstrucției nu apare pe secțiunea examinată; de asemenea este posibil ca obstrucția tubulară să fie prezentă numai în anumite tipuri etiopatogenice de IRA și să lipsească în altele, dovadă fiind faptul că după ischemia renală temporară presiunile hidrostatice în tubii proximali au fost găsite frecvent mult crescute, evidențiind prezența obstrucției tubulare, în timp ce la șobolani cu IRA prin intoxicații cu $HgCl_2$, bicromat sau methemoglobină presiunea intratubulară nu era crescută și deci nu exista o obstrucție tubulară (6).

Dar această concluzie poate să nu fie adevărată și presiunea intratubulară poate fi normală, cu toată existența unei obstrucții tubulare în aval, dacă permeabilitatea endoteliului lezat permite retrodifuziunea ultrafiltratului (5).

duce la concluzia că nici unul din mecanismele incriminate nu poate fi răspunzător pentru producerea sistării sau a diminuării fluxului urinar. Probabil că mecanismul principal este ischemia renală, în special corticală,

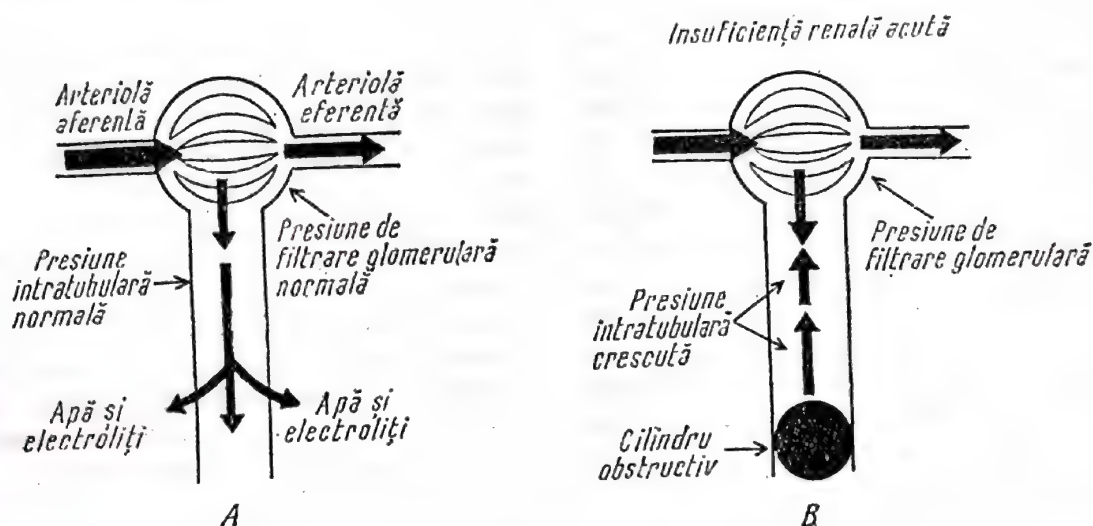


Fig. 65 — Teoria obstrucției tubulare în IRA (după Gabow și colab.).
a — Procesul filtrării normale; b — cilindrii obstruează lumenul și măresc presiunea intratubulară, diminuând presiunea netă de filtrare glomerulară.

Rinichiul în IRA este mărit de volum și palid din cauza edemului interstițial evidențiat la examenul histologic. Edemul renal, care apare încă din fazele precoce ale IRA, mărește presiunea interstițială, comprimă tubii, uneori pînă la obstruarea completă a lumenului lor, putînd împiedica astfel urina să ajungă în căile excretoare și stopînd filtrarea glomerulară prin creșterea presiunii intracapsulare. Concomitent, edemul interstițial poate agrava și mai mult irigația precară a glomerulilor prin compresiunea arteriolelor renale. Mecanismul comprimării extratubulare de către edemul interstițial renal probabil însă că nu deține un rol important în patogenia oligoanuriei, deoarece determinările presiunii intratubulare nu au evidențiat creșteri care să poată determina sistarea filtrării glomerulare.

Prezentarea sumară a principalelor teorii emise pentru explicarea patogeniei IRA de cauze prerenale și renale

instalată inițial ca urmare a diminuării FSR din cauza hipovolemiei absolute sau doar relative (IRA de cauze prerenale), și autoîntreținută ulterior prin activarea locală a sistemului renină-angiotensină. La accentuarea consecințelor alterării hemodinamice intrarenale contribuie, probabil, tumefierea endoteliului capilarelor glomerulare și prezența trombilor fibrino-plachetari, care limitează mecanic fluxul sanguin glomerular. În IRA consecutive unor grave leziuni tubulare produse de nefrotoxine (IRA de cauze renale), sau instalate secundar ischemiei renale prelungite și intense, probabil, că la producerea oligoanuriei contribuie, cu rol secundar, și celelalte două mecanisme și anume retrodifuziunea pasivă a ultrafiltratului și obstrucția mecanică tubulară.

Recent s-a emis o nouă ipoteză, conform căreia oligoanuria este considerată ca rezultatul unei adaptări

funcționale, care protejează pacientul de pericolul unor pierderi lichidiene ce i-ar pune viața în pericol. În condiții fiziologice întregul volum plasmatic circulant este filtrat și reabsorbit de două ori pe oră, menținându-se un echilibru dinamic perfect între rata filtrării glomerulare, realizată pe baza energiei ventriculului stâng și capacitatea de reabsorbție selectivă a întregului nefron, care consumă energia generată permanent în celulele tubulare prin procesele metabolice. Adaptarea permanentă a RFG la capacitatea de reabsorbție tubulară se face printr-un mecanism de *feedback*, avînd ca semnal variațiile concentrației Na^+ în lichidul care ajunge la nivelul maculei dense și ca efector angiotensina generată local. Acest mecanism a fost dovedit prin perfuzia tubilor izolați cu soluții clorurosodice de diverse concentrații și la diverse rate de perfuzie, simulînd rate diferite ale filtrării glomerulare. Pe asemenea modele experimentale s-a arătat că atunci cînd crește concentrația sau cantitatea de Na^+ care ajunge la nivelul maculei dense se produc descărcări de renină din aparatul juxtaglomerular al nefronului respectiv, crește activitatea renică și scade RFG. Aceste cercetări dovedesc că în condiții fiziologice RFG este adaptată permanent la eficiența proceselor de reabsorbție tubulară — mecanismul de *feedback* tubulo-glomerular.

În IRA, indiferent de cauză, se produc alterări mai mult sau mai puțin profunde ale mecanismelor de transport selectiv tubular din cauza tulburării energogenezei celulare. Astfel, s-a dovedit experimental că după o oră de ischemie renală se produc scăderi importante și durabile ale ATP-azei, difosfopiridinucleotid diaforazei, glucoză-6-fosfatdehidrogenazei etc., enzime importante ale ciclurilor metabolice energogenetice din celulele tubulare. Ca urmare a carenței energetice va fi alterată în special reabsorb-

ția NaCl din ultrafiltratul glomerular și la nivelul maculei dense va ajunge o cantitate scăzută de urină, dar cu o concentrație crescută de Na^+ (uneori peste 85 mEq/l), excepție făcînd oliguria din IRA prerenale asociate cu o retenție intensă de Na^+ . Excesul de Na^+ va stimula generarea de renină, care va activa local angiotensina și aceasta, la rîndul ei, va scădea persistent RFG prin constricția arteriolelor preglomerulare. În condițiile în care capacitatea tubulară de reabsorbție este mai mult sau mai puțin pierdută, existînd pericolul eliminării unor mari cantități de lichide electrolitice, glomerulii preiau funcția de conservare a lichidelor organismului, prin diminuarea RFG proporțional cu gradul de alterare a celulelor tubulare. Dar, în aceste condiții, nu se mai poate face o discriminare și, ca urmare, se rețin compuși azotați terminali și substanțe care sînt obișnuit eliminate din organism prin ultrafiltrare glomerulară.

Persistența oligoanuriei mult timp după ce a fost înlăturată cauza precipitanță a IRA se datorează menținerii semnalului de descărcare a unor cantități sporite de renină din aparatul juxtaglomerular, reprezentat de creșterea cantității de Na^+ care ajunge la nivelul maculei dense. Pe măsură ce celulele tubulare își recapătă capacitatea de reabsorbție tubulară, cantitatea de Na^+ care ajunge la nivelul nefronului distal scade progresiv și, ca urmare, diminuează și descărcările de renină. Dovada acestui mecanism o furnizează studiul evoluției concentrației Na^+ în urină, care scade progresiv pe măsură ce se reia diureza (33). Nu rareori în cursul perioadei de recuperare a funcției tubulare rata filtrării glomerulare nu este adaptată perfect față de capacitatea de reabsorbție tubulară și de aceea se poate instala un dezechilibru glomerulo-tubular, manifestat prin poliurie; de asemenea în această perioadă

se pierd mari cantități de Na^+ și de aceea creșterile mici ale RFG pot determina augmentări disproporționate ale fluxului urinar, astfel fiind posibil să se mențină un bilanț sodat negativ până la restabilirea capacității maxime de reabsorbție tubulară a Na^+ .

IRA cu diureze conservate sînt interpretate, în cadrul acestei concepții, ca rezultat al unui răspuns necorespunzător al sistemului de conservare a lichidelor, datorat incapacității maculei dense de a descifra semnalul (creșterea cantității de Na^+ din ultrafiltrat), unui defect enzimatic, substratului inadecvat etc. În asemenea condiții, ca urmare a unui dezechilibru între capacitatea redusă de reabsorbție tubulară și rata de filtrare inadecvată, se produc pierderi crescute de lichide prin urină (54).

S-a insistat asupra patogeniei IRA prin cauze prerenale și consecutive unor nefrotoxine, deoarece cu toate cercetările efectuate rămîn încă cele mai puțin lămurite. În schimb, patogenia IRA prin leziuni organice ale parenchimului renal (nefropatii glomerulare, glomerulotubulare și interstițiale), precum și a celor datorate unor vasculopatii (accidente tromboembolice etc.), este explicată cu ușurință pe baza leziunilor structurale ale nefronilor. În aceste condiții IRA se instalează atunci cînd leziunile interesează difuz parenchimul renal și sînt suficient de extinse ca să compromită funcția, evoluția și prognosticul fiind condiționate de etiologia sindromului Patogenia diverselor forme de IRA postrenale este prezentată în capitolul „Uropatia obstructivă“.

Bibliografie selectivă

1. ANDERSON, W.A., JONES, D.B. — Kidneys, in Pathology (sub red. Anderson W.A.), ed. a VI-a, C.V. Morby Comp., St. Louis, 1971, p. 772.
2. ARENDHORST, W.J., FINN, W.F., GOTTSCHALK, C. — *J. clin. Invest.*, 1974, 53, 1497.
3. ARIEFF, A.I., MASSRY, S.G., — *J. clin. Invest.*, 1974, 53, 387.
4. BIRO, J., BABICS, A., RÉNYI-VAMOS, F. — *Acta med. scand.*, 1965, 177, 161.
5. BIBER, T.U., MYLLE, M., BAINES, A.D., GOTTSCHALK, O.J., MacDowell, M.C. — *Amer. J. Med.*, 1968, 44, 664.
6. BLANTZ, R.C. — *J. clin. Invest.*, 1975, 55, 621.
7. BRICKER, N.S. — Acute renal Failure. In: Cecil-Loeh Textbook of Medicine (sub red. Beeson P.B., Mc. Dermott W.), W.B. Saunders Comp., Philadelphia — Londra-Toronto, 1971, p. 1161—1168.
8. CARRIERE, S., THORBURN, M.S., O'MORCHOE, C.C., BARGER, A.C., *Circulat. Res.*, 1966, 19, 167.
9. GLARKSON, A.R., MACDONALD, M. K., FUSTER, V., CASH, J.D., ROBSON J.S. — *Quart J. Med.*, 1970, 39, 585.
10. COX, J.W., BACHLER, R.W., SHARMA, H., O'DORISIO, T., OSGOOD, R.W., STEIN, J.H., FERRIS, R.F. — *J. clin. Invest.* 1974, 53, 1546.
11. DAUGHARTY, T.M., UEKI, I.F. MERCER, P.F., BRENNER, B.M. — *J. clin. Invest.*, 1974, 53, 105.
12. DI BONA, G.F., MC. DONALD, F.D., FLAMENBAUM, W., DAMMIN, G.J., OKEN, D.E. — *Nephron*, 1971, 8, 205.
13. FARBER, S.J., BECKER, W.H., EICHNA, L.W. — *J. clin. Invest.*, 1953, 32, 1145.
14. FINCKH, E.S., JEREMY, D., WHYTE, H.M. — *Quart J. Med.*, 1962, 31, 124.
15. FITZHUGH, F.W., MCWHORTER, R.I., ESTOS, F.H., WARREN, J.W., MERRILL, A.J. — *J. clin. Invest.*, 1953, 32, 1163.
16. FLAMENBAUM, W., MC. DONALD, F.D., DI BONA, G.F., OKEN, D.E. — *Nephron*, 1971, 8, 221.
17. GAVRAS, H., BROWN, J.J., LEVER, A.F., MACADAM, R.F., ROBERTSON, J.I. — *Lancet*, 1971, 11, 19.
18. GROSSMAN, R. A., HAMILTON, R. W., MORSE, B.W., PENN, A.S., GOLDBERG, M. — *New Engl. J. Med.*, 1974, 291, 807.
19. HALL, J.W., JOHNSON, W., MAHER, P.R., GANT, J.C. — *Ann. intern. Med.*, 1970, 73, 515.
20. HAMBURGER, J., RICHET, G., CROSSNIER, J., FUNK-BRENTANO, J.L., ANTOINE, B., DUCROT, H., MERY, J.C., DE MONTERA, H. — *Nephrology*, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1968, 501—575.

21. HOLLENBERG, N.K., ADAMS, D.F., OKEN, D.E., ABRAMS, H.L., MERRILL, J.I. — *New Engl. J. Med.*, 1970, 282, 1 329.
22. HOWARDS, S.S., WRIGHT, F.S. — Obstructive Injury. In: "The Kidney" (sub red. Brenner B.M., Rector, F.C.), W.S. Saunders Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1976, p. 1 297—1 325.
23. KLEINKNECHT, D. — L'insuffisance rénale aiguë. In: "Principes de réanimation médicale", ed. a II-a, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1977, p. 173—209.
24. KOKOT, F., KUSKA, J. — *Nephron*, 1969, 6, 115.
25. LEAF, A., COTRAN, R.S. — Renal Pathophysiology, Oxford University Press, New York, 1976, p. 161—182.
26. LEAF, A. — *Amer. J. Med.*, 1970, 49, 291.
27. LEVINSKY, N.G., ALEXANDER, E.A. — Acute Renal Failure. In: "The Kidney" (sub red. Brenner B.M., Rector F.C.), W.B. Saunders Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1976, p. 806.
28. LEWERS, D.T., MATHEW, T.H., MAHER, J.F., SCHREINER, G.E. — *Ann. intern. Med.*, 1970, 73, 523.
29. LORDAN, R.E., BURTON, J.B. — *Amer. J. Med.*, 1972, 53, 137.
30. LUKE, R.G., BRIGGS, J.D., ALLISON, M.E., KENNEDY, A.C. — *Amer. J. med. Sci.*, 1970, 259, 168.
31. MATTEWS, P.G., MORGAN, T.U., JOHNSTON, C.I. — *Clin. Sci.*, 1974, 47, 79.
32. MASSRY, S.G., ARIEFF, A.I., COBURN, J.W., PALMIERI, G., KLEEMAN, G.R. — *Kidney Intern.*, 1974, 5, 5, 437.
33. MERONEY, W.H., RUBINI, M.E. — *Metabolism*, 1959, 8, 2.
34. MERRILL, J.P. — The Treatment of Renal Failure, E.W. Heinemann, Londra, 1967.
35. MONTGOMERIE, J.Z., KALMANSON, G.M., GUZE, L.B. — *Medicine (Baltimore)*, 1968, 47, 1.
36. MORRIS, C.R., ALEXANDER, E.A., BRUNS, F.J., LEVINSKY, N.G. — *J. clin. Invest.*, 1972, 51, 1 555.
37. MUEHREKE, R.C. — Acute Renal Failure; Diagnosis and Management, Mosby V.C. Comp., St. Louis, 1969, p. 130.
38. OLIVER, J., MAC DOWELL, M., TRACY, A. — *J. clin. Invest.*, 1951, 30, 1 307.
39. ORKIN, L.A. — Trauma of the Ureter, F.A. Davis Comp., Philadelphia, 1964.
40. PROCA EUGEN — Insuficiența renală acută, Edit. medicală, București, 1967.
41. PROCA EUGEN — Insuficiența renală acută. In: "Patologie biochimică" (sub red. Teodorescu Exarcu I.), Edit. medicală, București, 1974, p. 1 234—1 244.
42. REIMAN, A.S. — *Advanc. intern. Med.*, 1964, 12, 295.
43. RÉNYI-VÁMAS, F., BABICS, A. — Anuria. Therapeutic Experiences, Akademiai Kiadó, Budapesta, 1972.
44. RICHARDS, A.N. — *Trans. Ass. Amer. Phycns.*, 1929, 44, 64.
45. RILEY, A.L., ALEXANDER, F.A., MIDGAL, S., LEVINSKY, N.G. — *Kidney Int.*, 1975, 7, 27.
46. ROBERTSON, C.R., DEEN, W.M., TROY, J.L., BRENNER, B.M. — *Amer. J. Physiol.*, 1972, 223, 1 191.
47. RUSSU, G. — Nefrologie practică, Edit. Junimea, Iași, 1978, p. 108—143.
48. SHEEHAN, H.I., DAVIS, J.C. — *J. Path. Bact.*, 1959, 78, 105.
49. SIEGLER, R.L., BLOOMER, H.A. — *J.A.M.A.*, 1973, 225, 133.
50. SURAWICZ, B. — *Amer. Heart J.*, 1967, 73, 814.
51. SWANN, R.C., MERRILL, J.P. — *Medicine (Baltimore)*, 1953, 32, 215.
52. TANNER, G.A., SLOAN, K.L., SOPHASAN, S. — *Kidney Int.*, 1973, 4, 377.
53. THURAU, K. — *Amer. J. Med.*, 1964, 30, 898.
54. THURAU, K., BOYLAN, J.W. — *Amer. J. Med.*, 1976, 61, 308.
55. ZOSIN C. — Nefrologie clinică, Edit. medicală, București, 1979, p. 92—121.

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

Prin insuficiență renală cronică (IRC) se înțelege scăderea capacității rinichilor de a asigura normal funcțiile lor, datorită leziunilor organice ireversibile, bilaterale sau unilaterale (în caz de rinichi unic).

Deși IRC era cunoscută din cele mai vechi timpuri, adevărata ei istorie începe în secolul trecut, grație cercetărilor experimentale ale lui Prévost și Dumas (1923) și observațiilor clinice ale lui Bright (1827).

Intrucât principala dezordine biochimică este retenția de uree, IRC a fost denumită *uremie* (Poirry și L'Heritier) sau *azotemie*, considerându-se că întreaga simptomatologie poate fi explicată prin retenția de uree sau alți produși azotați. Dar termenii de azotemie sau uremie nu sînt sinonimi cu cel de IRC din următoarele considerente:

- foarte multă vreme IRC poate evolua fără retenție azotată;
- azotemia nu reprezintă decît un aspect al multiplelor tulburări fiziopatologice din IRC;
- simptomatologia IRC nu poate fi explicată numai prin azotemie;

— există retenții azotate, fără a fi vorba de leziuni renale (azotemiile extrarenale, funcționale).

Existența unor come uremice sau accese epileptiforme fără creșteri semnificative ale ureei sanguine, sau a unor bolnavi cu retenții de uree foarte mari fără o simptomatologie clinică manifestă, au arătat că manifestările clinice ale IRC nu pot fi explicate numai prin retenția produșilor azotați. Mai mult, odată cu introducerea rinichiului artificial, s-a constatat că uneori bolnavii exitau cu niveluri ale ureei sanguine apropiate de cele normale.

Toate acestea au dus la cercetări complexe, mai ales în ultimii 30 de ani, care au demonstrat că substratul manifestărilor complexe din IRC îl constituie tulburările hidro-electrolitice și ale echilibrului acido-bazic, precum și tulburările cardio-vasculare. Aceasta nu înseamnă că retenția azotată este lipsită de efecte toxice. Este meritul lui Grollman de a fi dovedit că ureea sanguină peste 500 mg/100 ml devine toxică enzimatică, mai ales la nivelul encefalului. În insuficiența renală cresc toate componentele azotului neproteic sanguin, însă elementul cel mai important îl reprezintă ureea.

Etiologie. Clasificare

Insuficiența renală cronică este un sindrom, nu o boală și reprezintă expresia funcțională a diferitelor ti-

puri de leziuni ale rinichiului ajunse în faze avansate, presupunînd distrugerea unui anumit număr de nefroni.

IRC are deci o etiologie multiplă, putînd fi provocată de următoarele cauze:

1. *Nefropatiile glomerulare*: glomerulonefrita difuză sau focală proliferativă, glomeruloscleroza focală și segmentară, glomerulonefrita mezangiopapilară, glomerulonefrita epimembranoasă, glomerulonefrita proliferativă extracapilară (subacută, malignă sau progresivă), nefropatia din boala lupică, poliarterita nodoasă, sclerodermia, purpura reumatoidă Henoch-Schönlein, granulomatoza Wegener, sindromul Goodpasture, sindromul Moscowicz, endocardita Osler.

Se apreciază că la adult glomerulonefrita reprezintă principala cauză a IRC, întîlnindu-se în 50—60% din cazuri. Dar mulți bolnavi cu IRC avînd drept substrat o leziune glomerulară cronică nu prezintă în anamneză o nefrită acută sau un sindrom nefrotic. În asemenea cazuri, uneori examenul anatomopatologic poate evidenția unele leziuni glomerulare, alteleori însă arată numai leziuni scleroase întinse, fără a se putea preciza tipul nefropatiei. În asemenea cazuri etiologia IRC rămîne nesigură. Unii autori consideră glomerulonefrita poststreptococică drept o cauză frecventă de IRC, în schimb alții au demonstrat, cel puțin la copii, că leziunile renale poststreptococice se vindecă frecvent.

2. *Nefropatiile tubulare primitive* (diabete renale ereditare și acidoze renale idiopatice) și *secundare* (boli dobîndite, boli ereditare metabolice și uropatii congenitale sau dobîndite). Tubulopatiile secundare bolilor dobîndite apar în cursul intoxicațiilor, carențelor vitaminice, deshidratărilor și a altor nefropatii. Tubulopatiile secundare metabolice apar în cursul evoluției glicogenozei, galactozemiei, intoleranței ereditare la fructoză, tirozinozei, bolii Wilson, cistinozei etc. În categoria tubulopatiilor secundare uropatiilor se includ: sindromul poliuro-polidipsic,

acidoza hipercloremică și sindromul hiponatremic.

3. *Nefropatiile interstițiale* de cauză urologică (obstructivă), medicală sau cu etiologie necunoscută.

Nefropatiile interstițiale de cauză urologică se pot instala în circumstanțe variate: corpi străini (calculi, fragmente de papilă necrozate), obstrucție inflamatorie sau scleroasă, tuberculoză urinară, ureterite stenozante nespecifice, periureterite, fibroză retroperitoneală, prostatite, stricturi uretrale, malformații congenitale (disectazie pielo-ureterală, dilatația chistică a ureterului terminal, maladia de col vezical, uretere retrocave), tumori (adenom sau cancer de prostată, cancer al vezicii urinare, papilomatoză ureterovezicală, adenopatie canceroasă retroperitoneală sau invadarea neoplazică a cavității pelviene) și tulburări neurologice (vezica paraplegicilor).

Nefropatiile interstițiale de cauză medicală cele mai frecvente sînt: infecțioase, nespecifice sau specifice (pielonefritele cronice), toximedimentoase (un loc important îl ocupă nefropatia fenacetinică) și metabolice. Dintre nefropatiile interstițiale de cauză necunoscută cităm nefropatia endemică din Balcani.

În trecutul apropiat, se aprecia că pielonefrita cronică ar fi cauza cea mai frecventă a IRC. Astăzi s-a demonstrat că pielonefrita cronică reprezintă 20-25% din etiologia IRC. Trebuie subliniat faptul că mulți din cei cu diagnosticul de pielonefrită cronică prezintă de fapt o nefropatie interstițială cronică de etiologie nedeterminată. La bolnavii cu reflux vezico-ureteral, dilatații ale căilor urinare sau uropatie obstructivă, cauza IRC o reprezintă infecția urinară. Este greu de spus dacă bacteriuria asimptomatică din copilărie este cauza IRC.

În prezent unii autori consideră că leziunile inflamatorii renale, mediate imunologic și fără absența ger-

menilor, evoluează spre IRC, concepție contestată de alți autori.

4. *Nefropatiile vasculare*: nefroangiosclerozele primitive sau secundare, incluzând hipertensiunea arterială benignă sau malignă, hipertensiunea renovasculară, malformațiile vaselor renale, stenoza bilaterală a arterelor renale, tromboza vaselor mari ale rinichiului, insuficiența cardiacă decompensată cu stază renală prelungită.

5. *Distrugerile întinse bilaterale ale parenchimului renal* din pionefroze, hidronefroze, tuberculoza renală și tumorile renale distructive.

6. *Tulburările metabolice cu răsunet renal*: nefropatia diabetică, tulburările metabolismului calciului (nefrocalcinoză prin aport exagerat; sindromul lapte-alkaline, administrare exagerată de calciu în tuberculoza pulmonară, rahitism etc., sau prin mobilizarea excesivă de calciu: hiperparatiroidie, intoxicație cu vitamina D, mielom, sindrom Cushing etc.), tulburările metabolismului acidului uric (rinichiul gutos), pierderile exagerate de potasiu (rinichiul kaliopenic), tulburările metabolismului acidului oxalic (rinichiul oxalemic), cistinoza și *angiokeratoma corporis diffusa* (boala Fabry).

7. *Heterodisproteinemii cu manifestări renale*: amiloidoza, mielomul, macroglobulinemia Waldenström, crio-globulinemia mixtă IgA-IgM.

8. *Ereditare-congenitale*: nefropatia familială cu surditate (sindromul Alport) polichistoza renală, nefronoftizia (boala chistică medulară), rinichii displazici, sindromul nefrotic infantil.

9. *Cauze rare*: hemoglobinopatia siclemică, nefropatia de iradiere.

Factorii etiologici enumerați acționează asupra rinichilor cu predominanță glomerulară, tubulară, interstițială sau vasculară dar, în final, provoacă leziuni organice ireversibile, care antrenează după ele fenomene de IRC. În anumite împrejurări, când acțiunea unora este brutală și intensă, sau reactivitatea organismului este scă-

zută, acești factori pot declanșa insuficiență renală acută.

Privită prin prisma etiologiei, IRC poate fi reversibilă și ireversibilă. Astfel, obstrucțiile urinare, infecțiile urinare, bolile metabolice cu răsunet renal, hipertensiunile arteriale prelungite, insuficiența cardiacă decompensată, endocardita bacteriană subacută, nefropatia medicamentoasă produc IRC, care, până la un anumit stadiu, pot fi reversibile.

În mod normal, există un echilibru permanent glomerulo-tubular (balanța glomerulo-tubulară), care asigură o bună funcționalitate a rinichilor. Patologic, acest echilibru se rupe și apar tulburările consecutive insuficienței renale. Când vorbim de IRC ne referim la o insuficiență globală (glomerulo-tubulară), deși deficitul tubular este întotdeauna mai mare decât cel glomerular, probabil datorită intensității reacțiilor ce au loc la acest nivel. Există însă și insuficiențe renale parțiale: glomerulare și tubulare.

Insuficiențele glomerulare pot apare prin alterarea filtrării glomerulare (tulburări hemodinamice, glomerulite, scleroze periglomerulare), sau prin alterarea permeabilității membranei bazale glomerulare (sindrom nefrotic). Practic nu există insuficiență glomerulară izolată, deoarece, consecutiv leziunilor glomerulare, apar secundar leziuni tubulare. Spre deosebire de acestea, *insuficiențele tubulare* pot evolua independent, putând fi produse prin leziuni congenitale, inflamatorii, vasculare, intoxicații, sau prin tulburarea mecanismelor de control al funcțiilor tubulare. Insuficiențele tubulare pot fi globale (alterarea tuturor funcțiilor tubulare) sau parțiale (alterarea disociată a unor funcții tubulare), iar anatomic pot fi insuficiențe ale tubului proximal (tubulopatii proximale) și insuficiențe ale tubului distal (tubulopatii distale), atât unele cât și celelalte putând fi expresia unei tulburări a mecanismelor enzimatice (*enzimopatie*) sau a con-

trolului hormonal (*pseudoendocrinopatie*), adică nereceptivitatea tubului la acțiunea hormonilor care controlează schimburile tubulare.

A. Tubulopatiile proximale pot fi pseudoendocrinopatii și enzimopatii.

I. Pseudoendocrinopatiile proximale rezultă din nereceptivitatea tubului proximal la parathormon. În acest fel ia naștere pseudohipoparatiroidia (osteodistrofia ereditară Albright).

II. Enzimopatiile proximale cuprind diabetele renale ereditare simple și complexe, având la bază deficite enzimatice.

Diabetele renale ereditare simple includ:

1. Diabetul renal glicozuric (glicozuria normoglicemică ereditară), în care există tulburarea reabsorbției glucozei și deci glicozurie, dar cu glicemie normală.

2. Diabetul renal fosfaturic (rahitismul renal ereditar hipofosfatemie vitaminorezistent), caracterizat prin tulburarea absorbției fosfaților secundară unei reacții hiperparatiroidiene, determinată de lipsa de absorbție intestinală a calciului.

3. Hipercaliuria idiopatică cu nanism, în care se găsește calciurie crescută asociată cu poliurie, proteinurie și nanism.

4. Hipokaliemia cronică familială cu hiperkaliurie (alcaloză hipokaliemică congenitală, sindrom Bartter), caracterizată prin hiperkaliurie, poliurie, tulburări digestive și de creștere, asociate cu hipokaliemie, alcaloză și hipercalcemie.

5. Tulburările de reabsorbție a aminoacizilor interesând un singur aminoacid, mai mulți aminoacizi sau totalitatea lor:

— Glicinuria simplă ereditară — tulburări de reabsorbție a glicocolului.

— Cistinurie-lizinurie familială, în care, pe lângă tulburarea reabsorbției cistinei și lizinei, există și tulburări ale reabsorbției, argininei și ornitinei.

— Xantinuria simplă — tulburări de reabsorbție a xantinei.

— Fenilcetonuria în care există deficit de fenilalaninhidroxilază, alcaptonuria (deficit de homogentizicoxidază) și tirozinuria (deficit de p-hidroxifenilalaninhidroxilază).

— Diabetul aminoaciduric, în care este tulburată reabsorbția tuturor aminoacizilor.

— Boala Hartrup reprezintă un diabet aminoaciduric, la care se asociază leziuni cutanate de tip pelagroid, tulburări cerebeloase și psihice.

— Sindromul Rowley-Rosenberg reprezintă un diabet aminoaciduric care se asociază cu nanism și malformații cardio-vasculare.

Diabetele renale ereditare complexe sînt caracterizate prin asocierea mai multor tulburări de reabsorbție tubulară.

1. Diabetul renal glucoaminoaciduric (glucozurie-aminoacidurie familială) se manifestă prin glucozurie normoglicemică, asociată cu aminoacidurie și mai ales hiperglicinurie.

2. Diabetul renal fosfoglicidic are ca manifestări osteomalacie vitaminorezistentă și glucozurie normoglicemică.

3. Diabetul renal aminofosfatic se caracterizează prin hiperaminoacidurie generalizată și rahitism vitaminorezistent.

4. Sindromul de Toni-Debré-Fanconi (diabetul renal gluco-fosfo-aminoaciduric) caracterizat prin glucozurie, fosfaturie, aminoacidurie, hipostenurie și acidoză.

5. Sindromul Fanconi-Lignac (boala Lignac) se aseamănă cu sindromul de Toni-Debré-Fanconi, la care se asociază cistinurie și cistinoză.

6. Sindromul Soriano-Edelman este o acidoză primară proximală datorită insuficienței de reabsorbție a bicarbonaților.

B. Tubulopatiile distale pot fi de asemenea pseudoendocrinopatii sau enzimopatii.

I. Pseudoendocrinopatiile distale mai importante sînt:

1. Diabetul insipid heterogen pitre-sinorezistent ereditar, în care este vorba de nereceptivitatea tubului la ADH.

2. Pseudohipoadrenocorticismul congenital (pseudohipoaldosteronismul, diabetul salin) — reprezintă nereceptivitatea tubului la aldosteron.

II. Enzimopatiile distale mai cunoscute sînt:

1. Acidoza hipercloremică idiopatică tranzitorie a sugarului (sindromul Hartman, Lightwood, Payne) constă în imposibilitatea excreției ionilor de H^+ și este caracterizată prin: sete, poliurie, crize de deshidratare.

2. Acidoza renală hipercloremică cu hipocitraturie (sindromul Albright-Buttler), în care există un deficit de eliminare a ionilor de H^+ , iar clinic nanism, semne de rahitism, sete, poliurie, crize de deshidratare.

3. Acidoza hipocloremică cu rahitism (sindromul Boyd-Stearns).

4. Sindromul Debré-Roger-Lestrade în care este o asociere între un

diabet insipid nefrogen și o acidoză renală hipercloremică.

C. Tubulopatii proximo-distale în care există tulburări localizate, atît la nivelul tubului proximal, cît și la nivelul tubului distal.

1. Sindromul Lowe-Terrey-Mac Lachlan reprezintă în fond un sindrom de Toni-Debré-Fanconi asociat cu acidoză renală hipercloremică.

2. Sindromul Luder-Sheldon se caracterizează prin gluco-aminoacidurie familială, asociată cu acidoză tubulară și rahitism.

Aceste insuficiențe renale parțiale, descrise mai pe larg în capitolul „Reabsorbția tubulară”, nu se încadrează în definiția dată IRC, care presupune o insuficiență globală glomerulo-tubulară ce are drept substrat leziuni organice ireversibile. Tubulopatiile cronice duc însă cu vremea la leziuni generalizate ale rinichiului, insuficiența renală cronică apărînd ca rezultat al reducerii progresive a numărului de nefroni funcționali și al alterării arhitecturii rinichiului.

Fiziopatologia IRC

Bolile renale bilaterale avansate generează o serie de efecte caracteristice IRC, care sînt în mare măsură independente de cauza care a lezat rinichiul.

Morfopatologia IRC în stadiile inițiale diferă în raport cu tipul nefropatiei cauzale, putîndu-se găsi leziuni inflamatorii sau degenerative cu predominanță glomerulară, tubulară, interstițială sau vasculară. Rezultatul final îl constituie, însă, înlocuirea parenchimului renal cu țesut scleros, afuncțional, care reprezintă substratul ultimului stadiu al evoluției IRC.

Insuficiența renală cronică poate fi explicată în două moduri: fie prin reducerea numărului de nefroni activi — teoria „nefronului intact” —, fie prin

alterarea difuză, dar incompletă a tuturor nefronilor — teoria clasică a „nefronului patologic”.

Teoria nefronului intact

Teoria nefronului intact a fost emisă și susținută de Hayman, Platt, Merrill, Bricker și Saint-Louis. Conform acestei concepții, o parte din nefroni sînt complet distruși, scoși din funcție, iar nefronii restanți sînt suprasolicitați pentru a asigura funcțiile rinichiului bolnav. De aici rezultă că, pe măsura distrugerii nefronilor, sarcina nefronilor restanți este din ce în ce mai mare, în timp ce nefronii lezați sever nu funcționează (Bricker).

Această suprasolicitare determină hipertrofia nefronilor respectivi, al căror volum se mărește de 10—20 de ori.

Dar funcționarea nefronilor restanți la limita superioară a capacității lor reduce rezerva funcțională a rinichiului și restrânge limitele „elasticității” funcționale.

Reducerea progresivă a populației nefronice determină, la un anumit moment, depășirea posibilităților de compensare prin hipertrofia, hiperplazia și funcționarea la limita maximă a fiecărui nefron restant, atunci scăzând filtrarea glomerulară și apărând retenția produșilor azotați. Retenția produșilor azotați funcționează o perioadă de timp ca mecanism compensator, dar când numărul de nefroni scade la 10—25% mecanismele compensatorii sînt depășite și apare uremia.

Conform acestei concepții, nefronii restanți se adaptează noilor sarcini, menținînd echilibrul glomerulo-tubular și funcționînd asemănător nefronilor sănătoși, chiar dacă unii din ei prezintă leziuni morfologice segmentare. Acest concept nu exclude însă contribuția funcțională a nefronilor lezați, dar formarea urinei și asigurarea homeostaziei nu pot fi atribuite nefronilor lezați.

În condițiile reducerii numărului de nefroni apar modificări cantitative, calitative și defective ale funcției renale.

Modificările cantitative sînt reprezentate de reducerea filtrării glomerulare (FG), a fluxului plasmatic renal (FPR) și a capacității maxime de transport a substanțelor secretate sau reabsorbite activ și sînt corelate cu numărul de nefroni funcționali.

Modificările calitative rezidă în creșterea raportului dintre *clearance*-ul unei substanțe și procentajul filtrării glomerulare a acesteia, ca expresie a unor modificări adaptative și nu a

unui deficit tubular. Astfel, se găsesc creșteri ale raportului Cl_{Na}/FG , Cl_{Cl}/FG , Cl_{PO_4}/FG , Cl_{urati}/FG . Aceste creșteri permit eliminarea substanțelor filtrate glomerular și reabsorbite tubular (Na^+ , Cl^- , HPO_4^{2-} , urați etc.) grație unui mecanism intranefronal.

Modificările defective constau în insuficiențe renale parțiale (scăderea capacității de conservare a sodiului, scăderea producției și excreției de amoniu, reducerea capacității de diluție și concentrație), expresie a reducerii numărului de nefroni sau a unor leziuni ale nefronilor funcționali.

Studiul experimental și clinic al funcțiilor renale în nefropatiile cronice unilaterale a furnizat date interesante. Valorile absolute ale FG, FPR și a diferitelor funcții tubulare (Tm_{PAH} , Tm_G , Tm_{PO_4} , excreția de amoniu, acid uric etc.) sînt reduse cu 10—95 % în rinichiul bolnav și diferit crescute în rinichiul sănătos.

La subiecții cu pielonefrită unilaterală, rinichiul controlateral fiind normal, se constată o corelație între scăderea filtrării glomerulare și pierderea activității tubulare. Dacă însă rinichiul controlateral devine insuficient, se constată creșterea filtrării glomerulare și a activității tubulare — o nouă organizare funcțională. Astfel, reabsorbția Na^+ pe unitate de nefron restant ar crește cu 46,3%, în condițiile în care 90% din nefroni sînt lezați.

Folosirea multiplelor metode de cercetare (micropuncții, diureză întreruptă etc.) a arătat creșterea adaptativă a filtrării glomerulare, a secreției/excreției tubulare a nefronilor restanți, sănătoși. Este puțin probabil însă ca nefronii lezați să poată realiza aceste mecanisme compensatorii.

În concluzie, anomalii funcționale întîlnite în IRC s-ar datora mecanismelor adaptative impuse de reducerea numărului de nefroni și mai puțin alterării nefronilor.

Teoria clasică a nefronului patologic

În bolile renale se găsește o foarte mare variabilitate a modificărilor nefronice, existînd nefroni cu glomeruli normali și tubi lezați, sau tubi normali cu glomeruli lezați; există, de asemenea, nefroni hipertrofiați alături de nefroni cu zone de atrofie sau atrofiați.

Heterogenitatea morfologică, demonstrată prin microdisecția nefronilor în diferite boli renale, se asociază constant cu o mare variabilitate funcțională. Această heterogenitate poate fi evaluată prin următoarele metode:

a) curba de apariție a inulinei injectată intravenos în urina recoltată prin cateter pielic;

b) analiza curbelor de excreție a glucozei;

c) analiza excreției compușilor io-
dați.

Din cele de mai sus rezultă că în IRC funcțiile rinichiului bolnav sînt asigurate de toți nefronii, care sînt însă lezați în grade variabile și care au o mare dispersie funcțională. În pofida haosului morfologic, rinichii lezați cronic asigură conținutul și volumul lichidelor organismului și păstrează balanța glomerulo-tubulară, în nefronii lezați sever reabsorbția Na^+ și a apei menținîndu-se adecvată filtrării glomerulare.

Fiziopatologia IRC presupune analiza dezordinilor metabolice și a manifestărilor viscerale care survin pe parcursul evoluției sindromului și a mecanismelor compensatorii renale care intervin pentru menținerea homeostaziei.

A. Fiziopatologia stadiilor evolutive ale IRC

Indiferent de etiologia sa IRC evoluează în 4 stadii: stadiul de deplină compensare, stadiul compensat, sta-

diul decompensat și stadiul uremic (fig. 66).

I. Stadiul de deplină compensare (suficiență funcțională, suficiență cu randament limitat). Este cunoscut faptul că rinichiul, ca oricare alt organ, este „supradimensionat”, adică există o supranormare anatomo-funcțională, care nu este folosită decît în condiții speciale. Aceasta înseamnă că rinichii nu funcționează cu cei 2 500 000 de nefroni. În cazul în care un număr de nefroni sînt lezați, primul mecanism compensator care intervine este punerea în joc a rezervelor anatomo-funcționale. Prin acest mecanism, în condiții de repaus, funcțiile renale sînt îndeplinite normal, însă la o suprasolicitare apar semnele de insuficiență: PAH, PSP alterate. Este de reținut faptul că în acest stadiu găsim manifestările bolii de fond, iar homeostaziile sînt normale chiar la efort: la efort funcțional poate să apară o poliurie tranzitorie. Numărul de nefroni funcționali este de peste 50%, ureea și creatinina sanguină sînt normale, iar probele funcționale renale arată: densitatea urinară peste 1 025 la probe de concentrație, $\text{Cl}_{\text{uree}} = 75 \text{ ml/min}$, $\text{Cl}_{\text{cr}} = 120-170 \text{ ml/min}$, $\text{Cl}_{\text{PAH}} = 650-235 \text{ ml/min}$. În acest stadiu, nu există anemie, numărul de eritrocite depășind 4 000 000/mm³.

II. Stadiul de insuficiență renală compensată se numește astfel, deoarece, în condiții de repaus, rinichii reușesc să mențină homeostazia, numărul de nefroni funcționali fiind între 25 și 50%. Menținerea homeostaziei se datorează intervenției următoarelor mecanisme compensatorii:

1. Hipertrofia anatomo-funcțională a nefronilor rămași, datorită atât suprasolicitării, cît și acțiunii stimulatoare a proteinelor rezultate din lezarea rinichilor. Consecutiv hipertrofiei, se instalează o perfuzie sporită a nefronilor

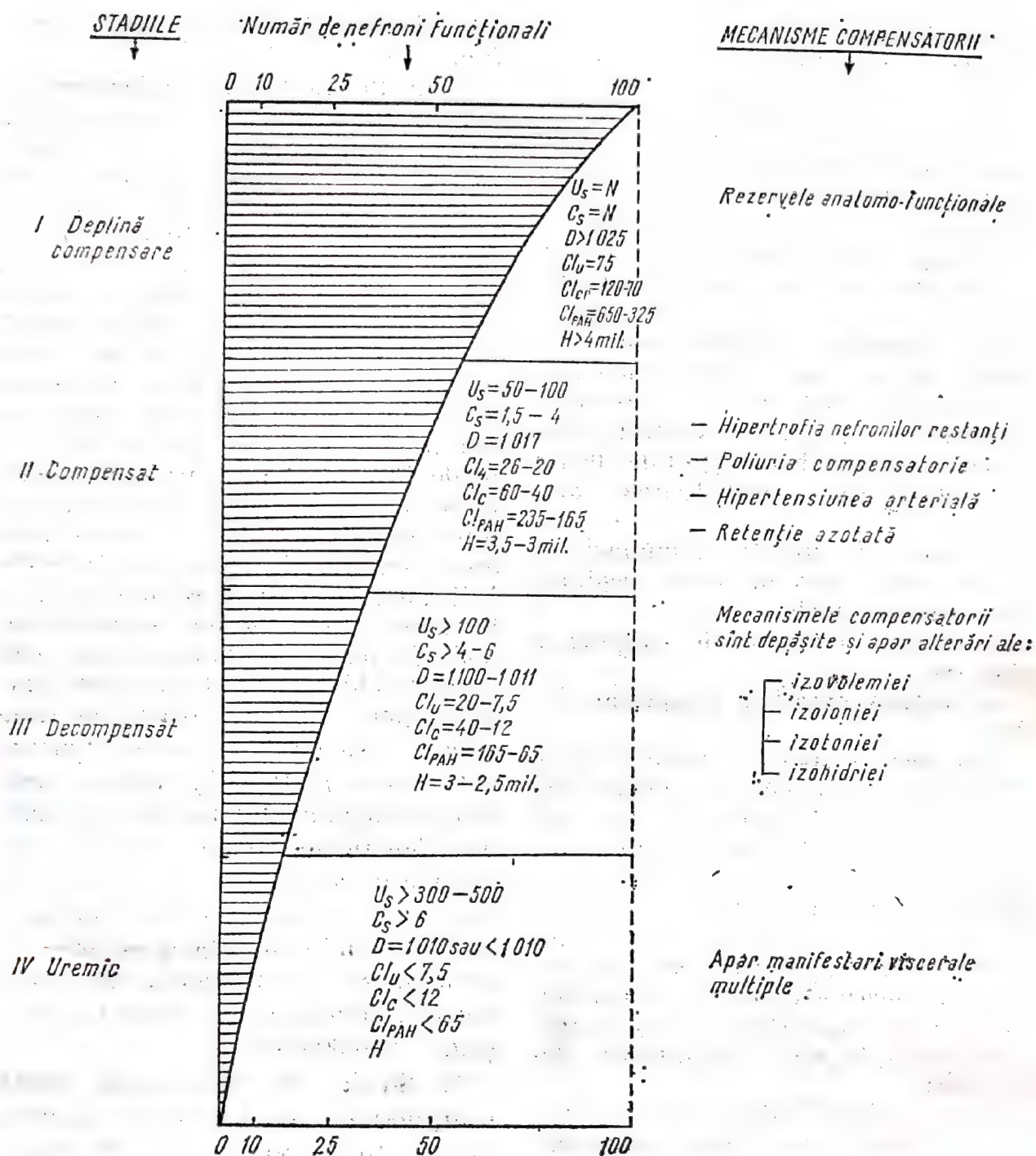


Fig. 66 — Stadiile evolutive ale IRC

restanți, cu creșterea filtratului glomerular, concomitent cu creșterea funcțiilor tubulare, astfel fiind menținută balanța glomerulo-tubulară.

2. **Hipertensiunea arterială**, care face să crească funcția de filtrare și prin aceasta asigură o mai bună epurare. Hipertensiunea arterială constituie un mecanism compensator pînă la un

anumit punct, ea apărînd în foarte multe nefropatii.

3. **Poliuria compensatoare**, rinichii eliminînd produșii de metabolism cu o cantitate sporită de urină (peste 2000 ml) cu densitate scăzută (sub 1018), reușesc astfel să mențină în limite normale toate constantele. Normal există două tipuri de diureză: *diureza*

de filtrare (apoasă), care depinde de aportul de apă și controlul hormonului antidiuretic și *diureza osmotică*, dependentă de încărcătura osmotică a filtratului glomerular. În raport cu aportul de lichide și încărcătură osmotică, diureza variază considerabil, densitatea fiind cuprinsă între 1 001 și 1 040, iar osmolalitatea urinii între 50 și 1 300 mOsm/l. Această suplețe este alterată în cursul IRC. Au fost emise multiple ipoteze pentru explicarea poliuriei, dintre care reținem următoarele:

a) Volhard susținea că nefronii rămași sănătoși sînt supuși unui efort funcțional crescut, care duce în cele din urmă la modificări morfologice tubulare (aplatisarea epiteliului tubular, căpătînd aspect membranos), cu pierderea funcției de concentrare și poliurie.

b) Poliuria ar fi consecința creșterii filtratului glomerular, pe nefronii rezanți — *poliurie de necesitate* (Frey). Filtratul glomerular crescut pe nefroni ar depăși posibilitățile de reabsorbție tubulară a apei, Na^+ și Cl^- , ducînd la un dezechilibru glomerulo-tubular, cu creșterea excreției lor urinare.

c) Poliuria ar fi rezultatul unei diureze osmotice, indusă de creșterea concentrației ureei în filtratul glomerular — *poliurie forțată* a lui Volhard —, în momentul în care aceasta crește în sînge. Substanța osmotic activă în filtratul glomerular reduce reabsorbția tubulară de apă, instalîndu-se poliuria. De altfel, există suficiente explicații pentru creșterea osmolalității filtratului glomerular; acidoza discretă datorită eliminărilor crescute de H^+ , hiperfosfaturia, consecință a hiperparatiroidismului secundar, excesul de K^+ consecutiv descărcărilor de mineralocorticoizi etc. Dezavantajul diurezei osmotice îl constituie faptul că se pierd multe lichide (pericolul exicozei) și sare (hiposalie).

d) Poliuria apare ca o consecință a creșterii vitezei fluxului urinar de-a

lungul tubilor, din cauza creșterii filtratului glomerular pe nefron, astfel devenind insuficient timpul pentru concentrarea urinii la nivelul tubilor distali și colectori, sau izotonizarea urinii la acest nivel cu lichidul interstițial.

Practic, fiecare din ipotezele amintite este capabilă să explice poliuria, ele fiind valabile în anumite stadii de evoluție a IRC. La toate acestea se adaugă însă, leziuni ale segmentelor tubulare interesate în mecanismul de concentrare a urinii. Însăși poliuria urmează o anumită secvență evolutivă, inițial poliurie moderată cu hipostenurie, apoi poliurie accentuată cu izostenurie, după care se ajunge la pseudonormalizarea izostenuriei și, în final, la oligurie cu izo- sau chiar subizostenurie (în special în leziuni ale tubului distal și colector care nu mai răspunde la ADH). Astfel urina definitivă ajunge să aibă aceeași densitate (1 010—1 011) cu a urinii primitive (ultrafiltratul glomerular = plasmă dezalbuminată) și nu cu a plasmei, cum se afirmă uneori, fiind binecunoscut că plasma are o densitate cuprinsă între 1 026—1 027. Aceasta înseamnă că de-a lungul nefronului nu s-a produs nici o concentrare a urinii primitive. În general, poliuria apare cînd numărul de nefroni funcționali este sub 50%, iar izostenuria cînd aceștia scad sub 35%. Mărimea poliuriei este în raport direct cu cantitatea de rezidii pe care trebuie să le elimine rinichii. Astfel, la un regim de 2 400 calorii, rezultă aproximativ 900 mOsm rezidii, care trebuie eliminate în urina din 24 de ore. Cu o capacitate normală de concentrare (1 030—1 035), aceste rezidii sînt eliminate în aproximativ 800 ml urină. Pe măsură ce se instalează IRC, pentru ca cei 900 mOsm să poată fi eliminați este necesară creșterea cantității de urină (poliurie), cu scăderea consecutivă a densității urinare pînă la 1 010—1 011 (izostenurie). Sarre defi-

nește aceasta ca fiind „limita critică” a capacității de eliminare a unui rinichi insuficient, peste această limită începînd retenția azotată.

4. *Retenția azotată* funcționează un timp ca mecanism compensator, rămînînd la valori fixe, uneori ani de zile, alteleori trece foarte repede către stadiul de insuficiență renală decompensată.

Insuficiența renală compensată evoluează în două faze: faza poliurică și faza retenției azotate.

a) *Faza poliurică* este caracterizată printr-o diureză crescută, în special noaptea — poliuria cu nicturie. Creșterea diurezei în cursul nopții a fost atribuită atât acidozei consecutivă transmineralizării, cât și modificărilor tonusului vascular, care ar duce la creșterea fluxului sanguin renal și, deci, și a filtratului glomerular. În această fază sînt prezente manifestările bolii de fond, homeostaziile sînt normale în repaus și se modifică tranzistoriu la suprasolicitări. Numărul de nefroni funcționali este între 50—35%, ureea sanguină normală, creatinina 1,2—1,5 mg/100 ml, iar probele funcționale renale arată: densitatea urinară nu depășește 1 022 la proba de concentrație, $Cl_{uree} = 70-26$ ml/min, $Cl_{cr} = 60-40$ ml/min, $Cl_{PAH} = 325-235$ ml/min. Numărul de eritrocite este cuprins între 3 500 000—4 000 000/mmc.

b) *Faza de retenție azotată fixă* este caracterizată prin creșterea moderată a produșilor de retenție azotată: uree sanguină 50—100 mg/100 ml, creatinina 1,5—4 mg/100 ml. Numărul nefronilor funcționali este de 35—25%, probele funcționale renale furnizează următoarele date: densitatea urinară nu depășește 1 017 la proba de concentrație, $Cl_{uree} = 26-20$ ml/min, $Cl_{cr} = 60-40$ ml/min, $Cl_{PAH} = 235-165$ ml/min. În această fază, numărul de eritrocite este de 3 000 000—3 500 000/mmc.

III. *Stadiul de insuficiență renală cronică decompensată (preuremic)* este caracterizat prin apariția tulburărilor izovolemiei, izohidriei, ureea sanguină crește peste 100 mg/100 ml, iar creatinina sanguină este cuprinsă între 4—6 mg/100 ml. Numărul de nefroni funcționali este între 25—10%, iar probele funcționale renale arată: densitatea urinară 1 010—1 011 la proba de concentrație, $Cl_{uree} = 20-7,5$ ml/min, $Cl_{cr} = 40-12$ ml/min, $Cl_{PAH} = 165-65$ ml/min. Numărul de eritrocite este de 2 500 000—3 000 000/mmc.

În acest stadiu, diureza apare normală (pseudonormalurie), dar cu izostenurie. Clinic, pe lângă manifestările bolii de fond, încep să apară cele specifice uremiei.

IV. *Stadiul uremic (terminal)*, în care, pe lângă alterările homeostaziei, în acest stadiu apar manifestări viscerale, ceea ce îl diferențiază net de stadiul precedent. Numărul de nefroni funcționali este sub 10%, iar produșii de retenție azotată înregistrează valori foarte mari (ureea sanguină 300—500 mg/100 ml, creatinina sanguină 6 mg/100 ml). Probele funcționale renale indică $Cl_{uree} = 7,5$ ml/min, $Cl_{cr} = 12$ ml/min, $Cl_{PAH} = 65$ ml/min. Anemia devine intensă, numărul de eritrocite fiind între 2 000 000—2 500 000/mmc. În general o anemie sub 2 000 000/mmc de eritrocite obligă la cercetarea unei cauze supraadăugate IRC.

B. Fiziopatologia marilor sindroame din IRC

În cursul evoluției IRC apar numeroase tulburări, dintre care cele mai importante sînt: retenția azotată, tulburările hidro-electrolitice, tulburările echilibrului acido-bazic, tulburările endocrine, tulburările hematologice, tulburările cardio-vasculare și tulburările metabolismului intermediar.

I. Sindromul de retenție azotată

Dintre produșii de retenție azotată cel mai important rămâne ureea, care dealtfel este și cel mai abundent produs azotat eliminat în urină (20—40 g/24 ore).

Ureea reprezintă produsul final de metabolism protidic, iar ficatul locul important unde aceasta ia naștere. Mecanismul ureogenezei nu a fost clarificat nici pînă astăzi, deși încă din anul 1932 Krebs și Henseleit au emis ipoteza ureogenezei, cunoscută sub numele de „ciclul ornitinei”.

Această explicație este însă criticabilă deoarece:

- necesită concentrații crescute de lactat sau piruvat, ceea ce nu poate fi admis fiziologic;

- concentrația amoniacului este mult scăzută față de nevoile reacției respective;

- concentrațiile mari de ornitină deprimă formarea de uree nu și ureogeneza și invers.

Cohen și Hayans au propus o altă ipoteză: formarea ureei se face prin transfer direct, plecînd de la aminoacizi, prin intermediul formării de amoniac, fapt confirmat, se pare de lucrările lui Ratner și Pappas, Hiss și Rittenberg.

Ceea ce se cunoaște însă precis, este faptul că 100 g proteine catabolizate furnizează aproximativ 35 g uree.

În condiții bazale, fără aport proteic, dar cu un regim cu valoare calorică suficientă, catabolismul azotat furnizează 5 g uree în 24 de ore, pentru ca, în condiții obișnuite, să ajungă la 10—20 g uree. În condiții patologice, cu distrucții tisulare mari se poate ajunge la o producție de uree de 30—50 g uree pe 24 de ore.

Ureea difuzează aproape omogen în toate lichidele organismului (extracelulare și celulare) și, de aceea, concentrația ei sanguină reflectă concentrațiile tisulare, iar spațiul de difu-

ziune al ureei coincide cu volumul total al apei organismului.

Grație izotopilor radioactivi, s-a demonstrat că 20% din capitalul ureic este metabolizat la nivelul intestinului datorită microbilor. Acest metabolism este suprimat de neomicină, care distruge flora microbiană intestinală. Exceptînd această fracție minimă de uree metabolizată, restul este eliminat din organism.

Principala cale de eliminare a ureei este cea renală, aproximativ 90% din uree se elimină prin urină, iar restul de 10% se elimină pe alte căi excretorii (transpirații, secreții lacrimale, salivă, fecale). Se cunosc scăderi importante ale nivelului ureei sanguine prin provocarea de „crize sudorale” sau de diarei.

Ureea are dublă origine: exogenă (alimentară) și endogenă. Proteinele alimentare nu sînt direct transformate în uree, ci servesc la constituirea proteinelor tisulare și la înlocuirea celor care sînt catabolizate. Catabolismul proteic endogen este însă adaptat la aportul de azot exogen. Cert este că azotul excretat este egal cu azotul de origine catabolică, cu alte cuvinte, azotul excretat este egal cu azotul ingerat.

Echilibrul dintre producția și eliminarea de uree este reflectat de concentrația ureei sanguine, care normal se înscrie între 20—50 mg/100 ml. Această valoare poate suferi variații în raport cu regimul alimentar, starea de hidratare a organismului, intensitatea catabolismului protidic endogen și volumul diurezei. Astfel, cu cît regimul alimentar este mai bogat în proteine, cu atît nivelul ureei sanguine este mai crescut. La aceasta se poate adăuga sărăcia în glucide, restricția de sare și conținutul sărac în apă al alimentației, care favorizează creșterea concentrației ureei sanguine. Dar conținutul în proteine al alimentației influențează și valoarea funcțională renală: regimul hiperprotidic antrenează

creșterea Cl_{ureic} , în timp ce regimul hipoprotidic îl scade.

Capacitatea ureosecretorie a rinichiului, exprimată prin Cl_{ureic} , este puternic influențată în condițiile scăderii diurezei sub 1,5 ml/min. Acest fapt este confirmat de hiperazotemiile care apar ca urmare a oliguriilor prin oligodipsie și care se corectează foarte rapid prin administrarea de lichide în cantitate suficientă.

În condițiile IRC nivelul ureei sanguine este sub influența aportului proteic alimentar, al diurezei și al catabolismului azotat. Regimurile fără proteine se însoțesc de alterarea ireversibilă a Cl_{ureic} și de creșterea progresivă a retenției azotate, chiar dacă într-o

în care:

0,6 = reprezintă de fapt 60% apă din greutatea bolnavului (apa totală),

X = greutatea individului,

P_2 = ureea plasmatică inițial,

P_1 = ureea plasmatică la sfârșit,

E = ureea excretată,

A = proteine ingerate.

Se împarte la 3 pentru că 100 g proteine furnizează 35 g uree.

Formula de mai sus poate fi simplificată întrucât $0,6 \cdot X \cdot P$ reprezintă capitalul ureic (volumul total de apă \times concentrația ureică în plasmă), iar $\frac{A}{3}$ reprezintă aportul de uree exogen.

Rezultă că formula s-ar putea scrie astfel:

$$\text{Ureea endogenă} = \text{Capital ureic} + \text{Ureea excretată} - \text{Aportul exogen}$$

al organismului urinar de uree

primă etapă se obține reducerea acesteia; de asemenea, reducerea aportului de lichide antrenează oliguria și consecutiv creșterea retenției azotate.

În IRC nivelul ureei sanguine depinde foarte mult de ureogeneza endogenă, rezultată din catabolismul protidic, care se adaugă zilnic la capitalul ureic al organismului. Dacă este ușor de calculat aportul ureic exogen, cunoscând rația de proteine ingerate zilnic, lucrurile sînt ceva mai complicate cînd este vorba de a calcula fracția de uree endogenă.

Pentru calculul ureei endogene este nevoie de o supraveghere de cel puțin 24 de ore, determinîndu-se ureea plasmatică, inițial și la sfîrșitul perioadei de cercetare, cantitatea de proteine ingerate, ureea excretată pe 24 de ore și greutatea subiectului respectiv. Calculul se face introducînd datele obținute în următoarea formulă:

$$\text{Uree endogenă} = 0,6 \cdot X(P_2 - P_1) + E - \frac{A}{3}$$

Acest calcul trebuie făcut inițial și după 24 de ore, diferența reprezentînd ureea endogenă, care poate fi pozitivă sau negativă. În acest mod putem să apreciem dacă organismul se află în fază catabolică sau anabolică.

Bazați pe cele de mai sus, s-au putut stabili în prezent factorii care influențează catabolismul proteic. Astfel, inaniția, traumatismele, intervențiile chirurgicale, intoxicațiile, infecțiile, hemoragiile digestive, precum și administrarea de ACTH, corticoizi și tiroidă exagerează catabolismul protidic. În schimb, regimul hipercaloric, cu glucide în cantitate suficientă, administrarea de testosteron și hormon somatotrop diminuează semnificativ catabolismul azotat.

În IRC s-a cercetat sistematic nivelul ureei sanguine corelat cu *clearance*-urile renale. S-a stabilit în acest fel că valoarea de 50 mg/100 ml uree sanguină reprezintă frontiera dintre normal și patologic. Mai mult, s-au constatat uneori valori crescute ale ureei sanguine, în timp ce rinichiul avea o valoare funcțională normală și invers. Practica arată că atunci cînd

clearance-urile glomerulare sînt reduse cu 2/3, ureea sanguină apare sigur crescută.

Comparativ cu IRC, în care ureea sanguină crește progresiv în luni și ani de zile și este menținută multă vreme la valori mari, în IRA aceasta crește de la o zi la alta. În asemenea situații, gradul IR nu este apreciat după nivelul sanguin al ureei, care este influențat de aceiași factori menționați anterior, ci mai degrabă după intensitatea excreției de uree.

Din cele prezentate, rezultă că retenția de uree recunoaște două mecanisme: renal și extrarenal.

— Prin mecanism renal ureea poate să crească datorită scăderii filtratului glomerular, creșterii reabsorbției tubulare (uremie de retroresorbție) sau scăderii secreției tubulare a ureei.

— Prin mecanism extrarenal ureea poate să crească consecutiv creșterii aportului proteic care furnizează o cantitate sporită de uree pe care un rinichi insuficient nu o poate elimina, sau a creșterii catabolismului proteic endogen și a tulburărilor electrolitice, în deosebi scăderii clorului. Este cunoscut faptul că scăderea clorului determină așa-zisa *azotemie prin cloropenie* (azotemia extrarenală, prerenală, funcțională, sindromul deshidratare-declorurare, sindromul renal extrarenal Nonnenbruch).

În explicarea azotemiei produsă de cloropenie au fost emise multiple ipoteze:

— cloropenia duce la hipotonie osmotică, iar rinichiul reține ureea pentru a o corecta;

— rinichiul are nevoie pentru a putea elimina ureea de o cloremie normală, altfel apare retenție de uree;

— pierderea clorului duce la leziuni tubulare, cu scăderea secreției de uree;

— cloropenia declanșează stimularea metabolismului proteic;

— cloropenia face să scadă fluxul sanguin renal și, deci, filtratul glomerular, cu scăderea eliminării ureei.

Sindromul renal extrarenal este o boală de transmineralizare sau de demineralizare, care răspunde foarte bine la administrarea de ClNa și hormoni corticosuprarenalieni și care se întâlnește destul de des în: pneumonie, insuficiență corticosuprarenaliană, hemolize acute severe, boli infecțioase grave, intervenții operatorii laborioase, arsuri, intoxicații, hepatite, deshidratare, deperdiții saline consecutive vărsăturilor, diareilor, transpirațiilor exagerate. În toate aceste cazuri se poate găsi scăderea apei, Cl^- , Na^+ și creșterea K^+ , Mg^{2+} (exicoză), dar lipsește edemul și hipertensiunea arterială.

Clasic, se admite că ureea nu este toxică și că simptomatologia IRC nu poate fi explicată prin retenția azotată. De altfel, se întâlnesc bolnavi cu IRC care prezintă valori crescute ale ureei, fără a avea o simptomatologie toxică, după cum există alții care la valori relativ mici ale ureei au o simptomatologie foarte zgomotoasă. Totuși unii autori (Grollman) pe baza experiențelor pe animale susțin că ureea cînd atinge un anumit nivel, fixîndu-se pe proteinele tisulare, produce un blocaj al diferitelor sisteme enzimatice, iar în cazul sistemului nervos central ureea difuzează lesne în lichidul cefalorahidian.

Azotul total neproteic, determinat în locul ureei de către autorii anglo-saxoni, are o valoare cuprinsă între 30–40 mg/100 ml și este format din două componente în proporții egale: azotul ureic și azotul rezidual (tabelul XVII).

TABELUL XVII

CONSTITUENȚII AZOTULUI TOTAL NEPROTEIC

| | | Nivel normal mg/100 ml | la % în N |
|----------------|-------------|---------------------------|--------------|
| Azotul total: | | | |
| azot ureic 50% | | 20—40 | 20 |
| azot neproteic | Acid uric | 2—4 | 1,2 |
| rezidual 50% | Creatinină | 0,8—1,2 | 0,4 |
| 30—40 | Amoniac | 0,1 | 0,08 |
| mg/100ml) | Aminoacizi | 50 | 8 |
| | Polipeptide | 50 | 8 |
| | Indoxil | 0,08 | — |

Determinările comparative ale azotului ureic și ale azotului total neproteic, arată că în IRC azotul ureic este mai sensibil și crește mai precoce decât azotul total neproteic. Acest fapt se explică prin aceea că elementele care compun azotul rezidual sînt afectate mai tardiv în IRC.

Acidul uric (normal 1,5—4,5 mg/100 ml), este un constituent azotat mai puțin fidel decât ureea. La unii bolnavi există uneori discordanțe importante în sensul că acidul uric poate avea valori foarte ridicate, în timp ce Cl_U este normal sau invers. Aceste variații se datorează următoarelor cauze:

— dificultăților tehnice de dozare a acidului uric;

— absenței paralelismului între $Cl_{ac-uric}$ și Cl_U ;

— intervenției unor factori extrarenali necunoscuți.

În orice caz în cursul IRC se constată diminuarea excreției acidului uric și creșterea concentrației sale plasmatice. Această retenție poate determina la unii uremici crize de gută, iar faptul că nu apar asemenea crize la toți uremicii, ridică problema unei predispoziții metabolice pentru gută.

În urmă cu cîteva decenii se considera că acidul uric ar fi primul produs de retenție azotată care crește în IRC. Ulterior, s-a constatat că acest fapt este valabil numai în IRC care se înso-

tesc de scăderea precoce a filtratului glomerular sau de creșterea reabsorbției tubulare.

Creatinina rezultă din degradarea lentă și constantă a fosfocreatinei musculare, la rîndul său formată din glicină, arginină și metionină. Întrucît degradarea fosfocreatinei se face constant, rezultă o eliminare renală zilnică qvasiconstantă de creatinină (comparativ cu producția altor compuși azotați).

Efferiac a stabilit o corespondență între nivelul creatininei serice și numărul de nefroni funcționali (tabelul XVIII).

TABELUL XVIII

CORELAȚIILE DINTRE NIVELUL CREATININEI ȘI NUMĂRUL DE NEFRONI FUNCȚIONALI ÎN IRC (DUPĂ EFFERLAC)

| Creatininemia mg/100 ml | Procentul nefronilor funcționali |
|----------------------------|-------------------------------------|
| 1,5 | 50 |
| 2 | 30 |
| 3 | 20 |
| 4 | 15 |
| 6 | 10 |
| 8 | 8 |
| 11 | 5 |
| 14 | 1 |

Aceasta reprezintă doar o schemă orientativă de apreciere a numărului de nefroni funcționali, mai fidel fiind *clearance*-ul creatininei endogene, care este corelat printr-o relație matematică cu creatininemie (fig. 67).

Creatinina adevărată nu reprezintă decît 75—80% din totalul cromogenilor dozați prin metodele curente. Valoarea sa normală este de 0,8—1,2 mg/100 ml în condițiile unui regim dietetic lipsit de creatinină.

Unii autori acordă o foarte mare importanță creatininei, considerînd-o un test fidel pentru aprecierea capacității funcționale renale, datorită fap-

tului că nivelul său nu depinde, ca acela al ureei, de conținutul în proteine al regimului dietetic. Dar dacă se ține seama că se dozează un grup de cromogeni nu numai creatinina endogenă și că tehnicile de dozare nu sînt foarte precise, atunci importanța dozării creatininei diminuează.

Mai valoroasă este urmărirea Cl_{cr} endogenă, care reflectă mai fidel capacitatea funcțională renală, fapt demonstrat prin studiul comparativ al *clearance*-urilor ureei, creatininei, inulinei și al raporturilor dintre acestea în cursul evoluției IRC.

În timp ce creatinina sanguină reprezintă de fapt creatinina adevărată plus un cromogen creatininic, creatinina urinară este pură și de aceea unii autori pun bază pe dozarea excreției sale urinare. Excreția urinară a creatininei depinde însă de aportul proteic, balanța azotată și metabolismul muscular, elemente de care trebuie ținut seama în interpretarea valorilor sanguine și urinare ale creatininei, precum și ale *clearance*-ului creatininei.

— *Amoniacul* (normal 0,1 mg/100 ml) se modifică puțin în cursul IRC.

— *Indicanul*, mai corect *indoxilul*, poate să crească semnificativ în IRC, comparativ cu valoarea sa normală de 0,1 mg/100 ml.

— *Prođuși* de putrefacția intestinală, *fenolii* pot să crească în cursul evoluției IRC, la uremici existînd o fracție liberă a fenolilor, în timp ce la subiectul normal ei sînt combinați.

— *Poliptidele* nu suferă modificări cantitative în cursul IRC, în timp ce *aminoacizii* pot să înregistreze ușoare creșteri nesemnificative în fazele finale ale sindromului.

Analizînd rolul fiecărui element de retenție azotată în determinismul diferitelor manifestări ale IRC, rezultă

că nu se poate stabili o corelație între semnele clinice ale uremiei și concentrația plasmatică a ureei, creatininei, ac. uric, guanidinei, fenolilor etc. Dintre produșii azotați menționați, guanidinele (acidul guanidinsuccinic și metil-

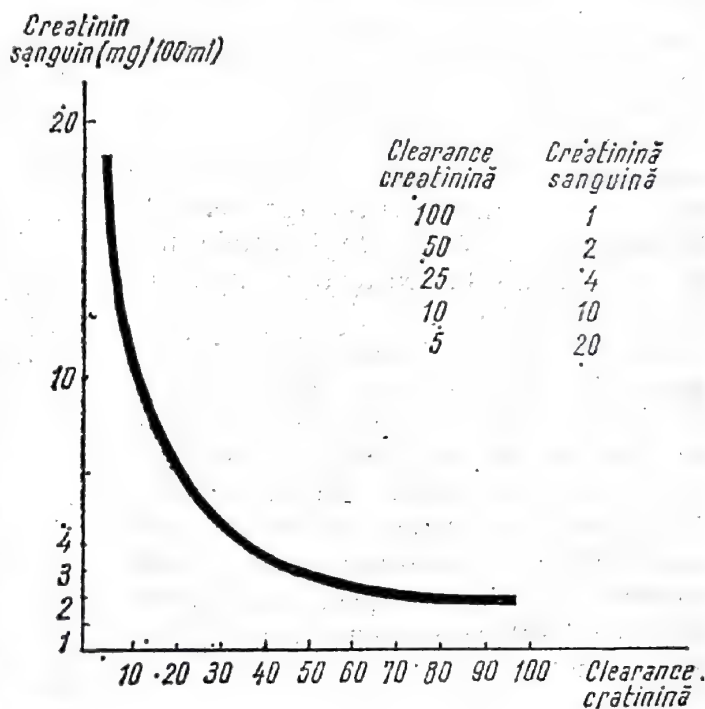


Fig. 67 — Corelația dintre nivelul creatininemiei și *clearance*-ul creatininei (după Efferiac).

guanidina) au efectele toxice cele mai importante. La cîine creșterea concentrației sanguine a metilguanidinei determină: anemie, anorexie, vărsături, ulceratii gastrice și duodenale, hemoragii, hipertrigliceridemie. La om nu s-au găsit asemenea concentrații sanguine, dar este posibil să aibă loc o acumulare în celule, care să contribuie la producerea tabloului uremic. Este cunoscut de asemenea că acidul guanidinsuccinic alterează funcțiile trombocitare și inhibă sinteza ARN și ADN, mecanism implicat probabil în producerea anemiei renale. Ureea devine toxică atunci cînd depășește 300 mg/100 ml, nivel la care inhibă echipamentele enzimatice neuronale.

În ultima vreme atenția a fost îndreptată spre un grup de substanțe

cu greutate moleculară medie (1 200—3 000) — „molecule medii” —, care ar fi răspunzătoare în special de manifestările neurologice. Plecînd de la unele cercetări efectuate de Scribner și Babb, s-a demonstrat cromatografic existența unor toxine uremice cu greutate moleculară medie. În același mod s-a constatat în IRC și acumularea de hormoni sau fracțiuni ale acestora: parathormon (gr. mol. = 5 000—7 000), insulină (gr. mol. = 5 400), gastrină (gr. mol. = 2 300), care, alături de toxinele uremice, concură la explicarea unor tulburări ale IRC.

În IRC au fost puse în evidență peste 200 de substanțe azotate anormale, cele mai multe determinînd modificări ale ciclurilor biologice și deprimînd numeroase sisteme enzimatice (glicoliza anaerobă, ciclul ureei, metabolismul triptofanului și al fenilalaninei, distrugerea progresivă a proteinelor tisulare și negativarea bilanțului azotat).

II. Sindromul de tulburare a echilibrului hidro-electrolitic

Tulburările echilibrului hidro-electrolitic pot fi concretizate în dezechilibre volemice, osmolare și electrolitice, strîns legate între ele, tulburarea uneia antrenînd și modificări ale celorlalte. În general, tulburările hidro-electrolitice apar ca o consecință a:

— scăderii filtratului glomerular, care duce la creșterea în ser a produșilor de retenție azotată, aromatici, a fosfaților, sulfatilor, scăderea Ca^{2+} și, în final, acidoză metabolică;

— reducerii capacității tubulare de secreție a NH_3 și H^+ , care obligă la folosirea bazelor puternice (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) pentru neutralizarea anionilor nevolatili eliminați prin urină (sulfati, fosfati);

— scăderii T_m pentru substanțele secretate și reabsorbite (de exemplu T_{mPAH} și T_{mG});

— tulburării echilibrului glomerulo-tubular cu scăderea reabsorbției ureei, Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , fosfaților și a acidului uric pentru fiecare nefron.

A. Tulburările homeostaziei apei și sodiului

Tulburările homeostaziei apei și sodiului sînt analizate împreună, întrucît modificările volemiei și ale echilibrului hidric depind de variațiile sodiului.

Repartiția apei și a Na^+ în organismul normal este prezentată detaliat în capitolul „Funcțiile renale în menținerea homeostaziei volumului și osmolarității lichidelor organismului”.

Homeostazia Na^+ în IRC este tulburată ca urmare a pierderilor de Na^+ sau a retențiilor de Na^+ .

a) *Pierderile renale de Na^+* . Normal 98—99% din Na^+ filtrat glomerular se reabsoarbe tubular, în timp ce în IRC reabsorbția ionului scade la 60—70%. Aceasta presupune pierderi obligatorii de Na^+ și deci pericolul restricțiilor de sare în cursul oricărei nefropatii cronice. Pierderile de sare în IR se explică prin următoarele mecanisme:

— diureza osmotică impusă nefronilor restanți;

— tulburări în repartiția sodiului;

— alterări morfologice ale tubilor, care nu mai răspund adecvat la acțiunea mineralocorticoizilor;

— scurtarea timpului de contact al urinei cu celulele tubulare.

În unele nefropatii interstițiale, alterările tubulare sînt atît de importante încît se ajunge la o adevărată „nefrită care pierde sare” („salt losing nephritis”), în care se excretă 20—60% din Na^+ filtrat.

În general, pierderile de Na^+ sînt mai mari în IRC cu diureză osmotică, în nefritele interstițiale, rinichii polichistici, după înlăturarea de obstacole urinare și chiar în hipertensiunea arterială. Reabsorbția tubulară de Na^+ este tulburată de acidoză, cînd în locul secreției de amoniac și H^+ , se elimină Na^+ și alți cationi (K^+ , Ca^{2+}). Această

tulburare este manifestată îndeosebi în bolile renale cu afectare tubulară.

Dar ca urmare a permeabilității celulare din IRC are loc și trecerea Na^+ din spațiul extracelular în celule. Acest fapt a fost constatat în special în eritrocite, care conțin mai mult Na^+ și mai puțin K^+ .

Pierderea excesivă de Na^+ poate atrage o serie de tulburări:

- deshidratarea extracelulară cu hiperhidratarea celulară determină scăderea volumului plasmatic cu excitarea volumreceptorilor, stimularea secreției de aldosteron, creșterea retenției de Na^+ , oligurie și, deci, retenție azotată;

- pierderea de Na^+ presupune un grad de insuficiență corticosuprarenaliană și, deci, hipotensiune arterială cu reducerea fluxului sanguin renal, scăderea filtrării glomerulare, oligurie și creșterea retenției azotate;

- hiponatremia alterează membrana celulară și consecutiv are loc o transmineralizare.

b) *Retențiile renale de Na^+ în IRC* se realizează prin următoarele mecanisme, diferite în raport cu tipul de nefropatie:

- scăderea filtratului glomerular și deci retenție de Na^+ ;

- secreția crescută de aldosteron cu retroresorbție tubulară de Na^+ ; hiperaldosteronismul singur nu poate explica edemele, deci, retenția de Na^+ , deoarece:

- 1) administrarea de aldosteron nu determină retenție sodată durabilă;

- 2) inhibitorii aldosteronului provoacă inconstant criză diuretică;

- 3) nu există paralelism între hiperaldosteronism și defectul excreției sodate;

- intervenția unei insuficiențe cardiace cu reducerea debitului cardiac, a fluxului sanguin renal și implicit a filtrării glomerulare (dezechilibrare glomerulo-tubulară, tubii suferind mai puțin);

- existența unui obstacol urinar duce la hiperpresiune în căile excretorii și implicit la diminuarea excreției sodate.

Homeostazia apei este tulburată în IRC și ca urmare se instalează oligoanurii sau poliurii.

a) *Oligoanuriile* recunosc drept cauze:

- tulburări funcționale circulatorii, colaps;

- leziuni renale parenchimatoase definitive sau reversibile;

- obstacole pe căile excretorii.

b) *Poliuriile* se datorează faptului că rinichii elimină produșii de metabolism cu o cantitate sporită de urină (peste 2000 ml) cu densitate scăzută (sub 1018), reușind astfel să mențină în limite normale toate constantele.

Normal există două tipuri de diureză:

- diureza apoasă, care depinde de aportul de apă și controlul hormonului antidiuretic;

- diureza osmotică, care depinde de încărcătura osmotică a filtratului glomerular.

În raport cu aportul de lichide și încărcătura osmotică, diureza prezintă variații considerabile, densitatea urinară fiind cuprinsă între 1001 și 1040, iar osmolalitatea între 50 și 1300 mOsm. Această suplețe este alterată în cursul IRC.

Pentru explicarea poliuriei din IRC au fost emise multiple ipoteze, care au fost prezentate la fiziopatologia stadiilor evolutive ale IRC. În afara ipotezelor menționate anterior, unii autori atribuie poliuria acțiunii diuretice a metilguanidinei care crește în IRC. Este cunoscut faptul că în pielonefrită, hipercalcemie, nefropatie obstructivă, sindrom Sjögren și amiloidoză apare poliurie, datorită modificărilor structurale din medulară, modificărilor în distribuția fluxului sanguin renal și creșterii încărcăturii osmotice/nefron. Toate acestea duc

la scăderea capacității de concentrare a tubilor.

Fără îndoială, că la producerea diferitelor dezechilibre, contribuie nu numai pierderile sau retențiile renale de Na^+ , ci și alți factori extrarenali.

Sindroamele dezechilibrului hidric.

I. *Hiperhidratarea extracelulară (sindromul edematos)*, consecință a retenției de Na^+ , este foarte rară în IRC, apărând numai în caz de supraîncărcare salină alimentară sau când există insuficiență cardiacă. În nefropatiile cronice, datorită defectului de excreție a Na^+ , ionul se acumulează împreună cu apa în spațiile extracelulare. Cu ajutorul Na^+ radioactiv, s-a dovedit că edemul apare când Na^+ schimbabil crește cu 20%.

În afara defectului de excreție a Na^+ în patogenia edemului renal mai intervin și alți factori: hiperaldosteronismul secundar declanșat de diminuarea volumului plasmatic circulant, creșterea presiunii venoase și scăderea presiunii oncotice (a se vedea și capitolul „Funcțiile renale în menținerea homeostaziei volumului și osmolalității lichidelor organismului”).

Hiperhidratarea extracelulară se manifestă clinic diferit în raport de cantitatea de lichid reținut. Astfel, la o retenție de 2—3 l de lichid apare *preedemul*, care se evidențiază prin creșterea în greutate și uneori printr-o ușoară creștere a valorilor tensionale, iar dacă miocardul nu este indemn, pot apare și fenomene de insuficiență ventriculară stângă. În condițiile retenției a peste 4—5 l, apare *edemul* clinic manifest, îndeosebi la nivelul maleolelor și feței. Concomitent cu edemul subcutanat, pot să apară epanșamente în seroase (pleură, pericard, peritoneu, vaginală testiculară). Trep-tat edemul se generalizează, constituind *anasarca*, când greutatea poate să crească cu 5—20 kg și mai mult. În această fază, poate să apară *edemul*

visceral, care se exprimă în diferite moduri (edem pulmonar, cerebral sau chiar glotic).

Lichidul de edem este un transsudat, cu reacția Rivalta negativă și cu un conținut în proteine sub 10 g‰. Determinarea spațiului de difuziune a manitolului, hiposulfidului de Na, Na^+ marcat etc. arată creșterea acestuia, în special pe seama spațiului interstițial, în compartimentul plasmatic apar semne de hemodiluție (diminuarea densității, a proteinemiei și a hematocritului), iar Na^+ plasmatic apare normal sau scăzut.

II. *Deshidratarea extracelulară* apare ca o consecință a pierderilor urinare de Na^+ din așa-zisele „nefrite care pierd sare”, nefrita tubulară acută în stadiul reluării diurezei și oricare IRC poliurică. De asemenea, ea poate să apară și ca rezultat al regimurilor fără sare și al utilizării exagerate a diureticelor.

Manifestările clinice constau în: astenie asemănătoare celei din boala Addison, simptom precoce și foarte constant, absența setei, element important de diferențiere față de deshidratarea celulară, uscăciunea tegumentelor, semnul pliului cutanat prezent, ochii excavați cu cearcăne, tendință la colaps vascular, mai ales în ortostatism, tahicardie moderată, hipotensiune arterială, uneori până la stări sincopale etc.

Examenle de laborator evidențiază:

a) semne de hemoconcentrare: hematocritul, numărul de eritrocite, proteinele, viscozitatea și densitatea plasmei sînt crescute, reflectînd pierderea de apă din sectorul vascular (nu și din cel interstițial);

b) Cl^- și Na^+ plasmatic sînt normale sau ușor scăzute;

c) ureea sanguină este crescută de cele mai multe ori — azotemie prin lipsă de sare —, traducînd de fapt un grad de insuficiență renală funcțională consecutivă deshidratării;

d) eliminările urinare de Na^+ sînt variabile: dacă pierderile de Na^+ se fac pe cale intestinală sau prin transpirații Na^+ urinar este absent, iar dacă pierderile se fac pe cale renală Na^+ urinar este crescut. În ultima situație se ia în discuție fie o insuficiență suprarenaliană, fie o „nefrită care pierde sare“;

e) determinarea spațiului de difuziune a tiocianatului de Na sau al inulinei arată de obicei diminuări cu 30%, față de valorile normale.

III. *Deshidratarea celulară* este datorată pierderilor hidrice fără deperdiții simultane de Na^+ . În acest fel crește presiunea osmotică eficientă a mediului extracelular, cu consecința sa — deshidratarea celulară.

Deshidratarea celulară apare în următoarele circumstanțe etiologice:

— boli renale cu urini abundente și concentrație în sare scăzută (orice IRC, nefropatii prin depleție potasică sau hipercalcemie), dar și în asemenea situații deshidratarea celulară este rară, datorită ingestiei crescute de lichide provocată de setea vie;

— hidratare insuficientă a bolnavilor renali cronici datorită obnubilării și a traumatizațiilor și operațiilor hrăniți artificial cu aport de lichide insuficient;

— poliurii osmotice prin mobilizarea crescută de uree secundare eliberării căii excretorii;

— boli intercurrente febrile cu catabolism azotat crescut și transpirații abundente;

— administrarea unor soluții saline hipertone la bolnavi cu insuficiență renală.

Deshidratarea celulară se manifestă prin semne digestive, nervoase, respiratorii și generale.

— Semnele digestive: sete imperioasă, asociată cu uscăciunea mucoaselor bucofaringiene, anorexie, uneori disfagie.

— Semnele nervoase, polimorfe și de intensități variabile, constau în: tulburări de comportament, somno-

lentă alternînd cu agitație, crampe și tresăriri musculare, alteori psihoză acută (torpoare alternînd cu faze de agitație, halucinații și confuzie mentală) mergînd pînă la comă, cu sau fără crize comițiale. Uneori, după corectarea deshidratării pot persista sechele neurologice, în raport cu existența focarelor hemoragice cerebrale sau meninge.

— Respirator frapează respirația de tip Cheyne-Stokes, care nu are o explicație.

— Semnele generale: tentă cenușie a tegumentelor, globii oculari infundați și hipotoni, febră, fără semne de infecție, care cedează odată cu corectarea deshidratării celulare, uneori leucocitoză moderată fără polinucleoză, scădere ponderală importantă, justificată de faptul că 50% din greutatea corporală o formează sectorul hidric. Pulsul, tensiunea arterială și diureza rămîn nemodificate.

— Biologic, se evidențiază creșterea presiunii osmotice, scăderea punctului crioscopic sub $-0,58^\circ$, scăderea rezistivității electrice sub $67/\text{cm}^2$ la 37° , iar ionograma arată o hiperelectrolitemie ($\text{Na}^+ > 145 \text{ mEq/l}$).

IV. *Hiperhidratarea celulară* este consecința hipotoniei osmotice eficiente, produsă fie de retenția de apă, fie de deperdiția de sare.

Retenția de apă, independentă de retenția de sare, se observă în cursul IRC în faza oligoanurică, cînd s-a administrat apă fără un control riguros. La aceasta se adaugă apa endogenă, rezultată pe de o parte din distrucția țesuturilor, iar pe de altă parte din oxidarea glucidelor, lipidelor și protidelor. Această masă de apă determină scăderea presiunii osmotice eficiente.

Pierderea de Na^+ apare în IRC unde există o pierdere obligatorie urinară, care se poate agrava consecutiv restricției ingestiei de Na^+ , sau cînd există leziuni tubulare nete (nefropatii interstițiale, rinichi polichistici etc.).

Manifestările clinice cele mai importante sînt digestive, nervoase și generale.

— Tulburările digestive: anorexia, cel mai precoce simptom, este totală, inclusiv pentru băuturi și se agravează progresiv, ajungînd la grețuri permanente și vomismente. Odată cu apariția vărsăturilor, se pierde săruri și situația se agravează, creîndu-se un cerc vicios. Limba și mucoasa bucofaringiană rămîn umede, iar dacă din cauza polipneei și a gurii deschise se usucă, rămîn umede fața inferioară a limbii și șanțul linguo-gingival.

— Manifestările nervoase se eșalonează în raport cu gravitatea hiperhidratării: crampe musculare, nevralgii diferite, cefalee, tulburări psihice, convulsii și comă. Crampele musculare și nevralgiile sînt foarte precoce. Cefaleea este surdă și mai ales frontală. Pot apare modificări de caracter, confuzie mintală și chiar psihoză acută. Convulsiile și coma sînt manifestări foarte grave. Fundul de ochi poate să arate o ștergere, a papilei, iar EEG anomalii de traseu.

— Semnele generale: astenia apare precoce, temperatura este normală, diureza diminuată (oligurie discretă).

— Biologic se constată creșterea volumului de apă celulară, apreciată prin diferența ce rezultă din determinarea apei totale și apei extracelulare, scăderea presiunii osmotice eficace a plasmei sanguine (presiunea osmotică totală minus presiunea osmotică care revine ureei) și scăderea globală a electroliților, îndeosebi a Na^+ plasmatic, care poate fi cuprins între 115—135 mEq/l.

V. *Dezechilibrele hidrice complexe.* În practică sindroamele prezentate pot exista izolat sau se pot combina, rezultînd de obicei alte 4 sindroame: 1. Hiperhidratarea globală; 2. Deshidratarea globală. 3. Hiperhidratarea extracelulară cu deshidratare celulară. 4. Deshidratarea extracelulară cu hiperhidratare celulară.

1. *Hiperhidratarea globală* (intoxicația cu apă) se întîlnește mai frecvent în 3 circumstanțe patologice:

a) anurii cu aport hidric și salin necontrolat, abuziv;

b) glomerulonefrite difuze acute cu edeme, la care s-au administrat lichide pentru creșterea diurezei;

c) insuficiența renală cronică asociată cu edeme de origine circulatorie.

Manifestările clinice și biologice constau în asocierea semnelor de hiperhidratare extracelulară (edem, hemodiluție) cu cele de hiperhidratare celulară (grețuri, vărsături, semne nervoase, hiponatremie). Acest complex de manifestări a fost denumit intoxicație cu apă.

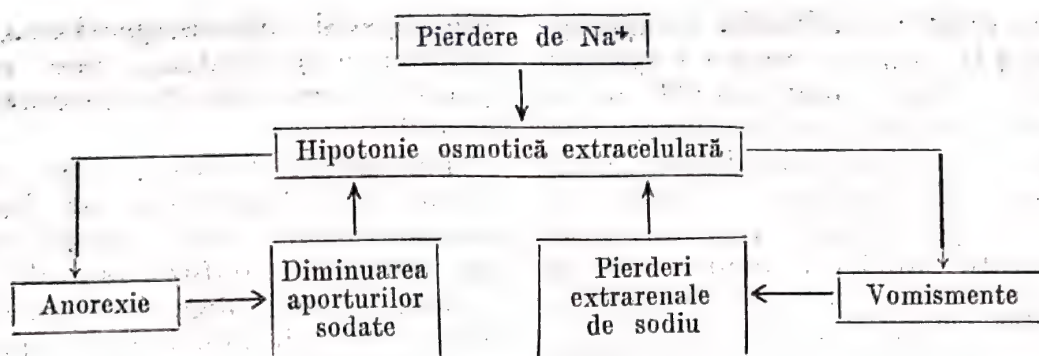
2. *Deshidratarea globală* se întîlnește des în cursul nefropatiilor, ca urmare a pierderilor considerabile concomitente de apă și sare, dar poate să apară și în condiții de comă diabetică, ic-tus apoplectic, pneumonie a bătrînului etc.

Manifestările clinice și biologice grupează sindromul deshidratării extracelulare (astenie, piele zbircită, hipotensiune arterială cu tendință la colaps, hemoconcentrare) cu acela al deshidratării celulare (sete intensă, uscăciunea tegumentelor și mucoaselor, febră, creșterea presiunii osmotice eficace a plasmei).

3. *Hiperhidratarea extracelulară cu deshidratare celulară* apare la bolnavii edematoși supuși unei restricții hidrice abuzive.

Clinic se evidențiază prin prezența edemelor asociate cu limbă roșie, piele uscată și sete intensă, iar biologic prin creșterea presiunii osmotice eficace.

4. *Deshidratarea extracelulară cu hiperhidratare celulară* apare în condițiile pierderilor cronice de sare sau după restricții abuzive de sare în insuficiența renală cronică. Pierdere cronică de sodiu determină și agravează hipotonia osmotică extracelulară.



Manifestările clinice și biologice constau din semnele hiperhidratării celulare (greați și vărsături, cefalee, hipotonie osmotică) și acelea ale deshidratării extracelulare (piele zbircită, hipotensiune arterială, hemoconcentrare, diminuarea volumului plasmatic și al lichidelor interstițiale). În cursul evoluției există riscul colapsului grav, ca o consecință a deshidratării celulare, precum și a convulsiilor și comei datorită hiperhidratării celulare.

În concluzie, *deshidrataările* sînt cel mai frecvent prezente în IRC, datorită mai multor factori:

a) dezechilibrului glomerulo-tubular, filtrarea glomerulară fiind mai mare decît capacitatea tubulară de reabsorbție;

b) diurezei osmotice, instalată ca o consecință a reducerii numărului de nefroni și, deci, a creșterii concentrației substanțelor osmotice active în filtratul glomerular;

c) alterării schimburilor ionice tubulare, în special ale Na^+ , care antrenează pierderi obligatorii de apă;

d) lipsei de răspuns tubular la ADH. Dealtfel, anterior s-a văzut că IRC evoluează foarte multă vreme cu poliurie.

Hiperhidratarea apare în IRC numai în condițiile existenței unui sindrom nefrotic sau cu ocazia apariției insuficienței cardiace.

În ceea ce privește sodiul, s-a putut vedea că situația cea mai frecventă o reprezintă pierderile de Na^+ , cu toate consecințele fiziopatologice.

B. Tulburările homeostaziei potasiului (K^+)

Repartiția K^+ în organismul normal: potasiul este ionul prin excelență intracelular, în plasmă și lichidele interstițiale concentrația sa fiind de 5 mEq/l, (1,4% din capital potasic), iar în apa intracelulară de 60–80 mEq/l.

Variațiile kaliemiei pot ține de capitalul potasic al organismului, dar există și variații independente de acesta. Cercetările relative la raportul dintre capitalul potasic și kaliemie, au arătat că modificări de 150–200 mEq ale capitalului global potasic determină creșterea sau diminuarea kaliemiei doar cu 1 mEq la litru plasmă.

Nivelul kaliemiei nu reflectă însă situația reală a capitalului potasic, ținînd seama de deplasările posibile ale ionului din celule către mediul extracelular și invers. Astfel, se cunoaște că acidoza, hipoxia, suferințele celulare și hiperhidratarea celulare deplasează K^+ către mediul extracelular. În schimb, alcaloza, hipernatremia și supraîncărcarea cu glucoză duc la scăderea kaliemiei prin intrarea K^+ în celule.

Kaliemia în IRC se poate modifica în sensul hiper-sau al hipokaliemiei.

a) *Hiperkaliemia în IRC* apare în special în fazele terminale ale sindromului. Kaliemia se menține multă vreme în limite normale în IRC, datorită posibilității de eliminare renală prin secreția tubulară. Hiperkaliemia apare în condițiile unui aport alimentar crescut (1 mEq K^+ /kg corp de-

termină creșterea kaliemiei ou aproape 3,5 mEq/l), sau ca urmare a apariției oliguriei (volum urinar sub 600 ml/zi), acidozei, deficitului de Na^+ , hiperaldosteronismului sau a utilizării de diuretice care rețin K^+ . În cazul deficitului de Na^+ la nivelul tubului distal nu există o cantitate suficientă pentru schimb cu K^+ și, în plus, scade și filtratul glomerular, agravând acidoza cu creșterea consecutivă a K^+ seric. În cazul hiperaldosteronismului, indiferent de cauza acestuia, secreția de K^+ scade, iar în IRC nu există o creștere a aldosteronului așa cum s-a crezut inițial. Reabsorbția K^+ la nivelul tubilor nu este strict legată de reabsorbția Na^+ sau competitivă cu H^+ , cum s-a crezut, ea este condiționată în schimb de conținutul în K^+ al celulelor tubulare distale. Eliminarea crescută de K^+ în IRC, independentă de aldosteron, este determinată de creșterea activității Na^+/K^+ ATP-azei peritubulare. Acidoza duce la ieșirea K^+ din celulă (tulburare funcțională care nu poate fi corectată prin aport de K^+), la o scădere a pH cu 0,1, K^+ seric crește cu 0,4—1,2 mEq/l. Cercetările recente au demonstrat scăderea K^+ în leucocite și mușchi, tulburare corijabilă prin hemodializă.

Manifestările cele mai importante ale hiperkaliemiei sînt cele cardiace, care se evidențiază clinic prin asurzirea zgomotelor cardiace, bradicardie, aritmii diferite, scăderea presiunii sanguine mergînd pînă la colaps vascular periferic. Electrocardiografic, în raport cu nivelul hiperkaliemiei, apar următoarele modificări: unda T cu voltaj crescut, amplă, ascuțită, simetrică, intervalul P—R alungit, complexul QRS lărgit, undele P și R cu amplitudine scăzută, unda S devine mai profundă, realizînd imaginea unui bloc de ramură. În faze avansate poate să apară fibrilație ventriculară și inima să se oprească în sistolă.

Hiperkaliemia din IRC se asociază obișnuit cu alte tulburări humorale:

hipocalcemie, hipermagneziemie, hiperfosfatemie și acidoză, care influențează și agravează funcționarea miocardului.

Tulburările nervoase sînt rare și constau: în: parestezii ale limbii și extremităților, paralizie flască cu abolirea reflexelor, confuzie mintală.

Manifestările digestive apar datorită tulburării motricității, antrenînd grețuri și dureri abdominale.

b) *Hipokaliemia în IRC* apare constant datorită pierderilor de K^+ și, doar excepțional, este consecința tulburărilor de repartiție a K^+ .

Pierderile de K^+ se realizează cel mai frecvent pe cale digestivă (diaree sau vărsături) și mai rar pe cale renală. În condițiile pierderilor digestive de K^+ , se găsește o kaliemie foarte scăzută (sub 5 mEq/l) și invers, cînd pierderea are loc pe cale urinară, se va găsi o kaliurie care depășește 20 mEq/24 ore, în contrast cu hipokaliemia.

Condițiile etiologice în care se produce hipokaliemia sînt:

— *Nefropatiile tubulare cronice* de tipul sindromului Fanconi și acidozei tubulare hiperclorémice, în care se pierde constant K^+ din cauză că rinichiul fiind incapabil să elimine urini acide, K^+ este schimbat contra Na^+ reabsorbit, datorită cantități insuficiente de H^+ eliminați de celulele tubulare.

— *Insuficiența renală cronică*, în care hipokaliemia apare în special în faza poliurică, de obicei pierderile de K^+ fiind compensate prin aport alimentar și astfel menținîndu-se un echilibru.

— *Nefrita care pierde K^+* se însoțește de fugă urinară de K^+ cu alcaloză metabolică și hipokaliemie. Conn a arătat că pierderea de potasiu are drept cauză, fie un hiperaldosteronism primar, fie un hiperaldosteronism secundar. De aici rezultă că toate circumstanțele etiologice care determină hiperaldosteronism, se însoțesc de pierderi de K^+ .

— *Ridicarea unui obstacol urinar* antrenează o diureză abundentă cu

pierdere concomitentă de K^+ și, deci, hipokaliemie.

— *Pierderile digestive de potasiu* provocate de folosirea îndelungată a laxativelor mai ales de către femei, creînd o adevărată boală a laxativelor.

— *Folosirea abuzivă a diureticelor*, acidocetoza diabetică și hipercorticismele sînt alte circumstanțe etiologice care se însoțesc de hipokaliemie.

Manifestările clinice ale hipokaliemiei sînt musculare, digestive și cardio-vasculare.

— Manifestările musculare sînt de intensități diferite, de la astenie cu hipotonie musculară pînă la paralizii flasce, însoțite de diminuarea sau chiar dispariția reflexelor tendinoase. Inițial sînt prinși mușchii membrelor, apoi cei ai trunchiului, ducînd chiar la paralizia respiratorie.

— Digestiv poate să apară un ileus paralic cu distensie gastrică prin pareza musculaturii netede.

— Manifestările cardiace pot fi evidențiate cel mai precoce și mai pregnant prin ECG, clasic fiind caracterizate prin triada: turtirea segmentului S-T, turtirea undei T (izoelectrică sau difazică), apariția undei U cu voltaj crescut, mai evidentă în V_2 , V_3 , V_4 și în D_1 , D_2 , AVL în coordonate orizontalizate și în D_1 , D_2 și AVF în coordonate verticalizate. În general, intervalul Q-T nu este mărit. Manifestările clinice constau în: dilatație cardiacă, suflu sistolic endoapexian, scăderea TA, mai ales diastolică, aritmii, iar cînd hipokaliemia este severă se produce stop cardiac în diastolă.

Asemănător hiperkaliemiei, hipokaliemia se însoțește și de alte tulburări humorale, care influențează ECG și implicit funcționarea pompei cardiace.

— Hipokaliemia determină leziuni renale (rinichiul kaliopenic), care agravează tulburările menționate (a se vedea „Reabsorbția K^+ ”).

C. Tulburările homeostaziei calciului (Ca^{2+})

Homeostazia calciului. Alimentația obișnuită realizează un aport zilnic de 800—1 000 mg calciu, 1 100 mg fosfați și 100—300 U.I. vitamina D.

În porțiunea proximală a intestinului subțire are loc absorbția activă a Ca^{2+} sub controlul $1,25-(OH)_2D_3$ în timp ce în porțiunea distală calciul se absoarbe pasiv, aceasta depinzînd de gradientul de concentrație al Ca^{2+} între conținutul intestinal și lichidul tisular.

Producția renală de $1,25-(OH)_2D_3$ depinde de concentrația sanguină a calciului, fosfaților și PTH. În intestin se absorb 350 mg calciu, dar 150 mg se excretă din nou, ceea ce înseamnă că absorbția renală este de 200 mg calciu/zi. Absorbția respectivă duce la creșterea concentrației sanguine a calciului, care provoacă o secreție de calcitonină ce normalizează rapid calcemia. Este de reținut faptul că alimentația, prin calciul ingerat, stimulează secreția de gastrină și pancreozimină, ceea ce determină hipersecreția de calcitonină (CT), care împiedică creșterea prea mare a calcemiei postprandial.

La nivelul osului se fixează și se eliberează zilnic aproximativ 450 mg calciu, grație unei suprafețe osoase de aproximativ 1 300 cm^2 . La acest nivel acționează vitamina D și calcitonina cu rol de fixare și PTH cu rol de mobilizare a calciului. Din calciul filtrat glomerular, 98—99% se reabsoarbe activ tubular sub influența PTH, limitat probabil de un T_m . În același loc se reabsorb fosfații, limitat tot de un T_m . Întrucît la nivelul intestinului nu există un mecanism de reglare a fosfaților, fosfate-mia este în funcție de reabsorbția lor la nivelul rinichilor. Grație proceselor de mai sus, eliminarea zilnică intestinală de calciu este de 800 mg, iar cea urinară de 150—300 mg.

În IRC există constant tulburări ale metabolismului Ca^{2+} , exprimate îndeosebi prin hipocalcemie și hipocalciurie sub 40–50 mg/24 ore. Existența unei hiper calciurii în IRC atestă prezența unei tubulopatii cronice, după cum existența unei IRC asociată cu hipercalcemie obligă la cercetarea următorilor factori etiologici: hiperparatiroidie, intoxicații cu vitamina D_2 , sarcoidoză, alcaloză hipercalcemică de origine digestivă tip Burnett, mielom multiplu, neoplasme difuze etc. În aceste cazuri, IRC este consecința și nu cauza hipercalcemiei, ceea ce are o valoare semiologică deosebită.

În IRC, calcemia oscilează între 70–50 mg/l, iar în uremia acută, calciul plasmatic scade rapid sub 60 mg/l, probabil datorită sechestrării sale în țesutul osos, lumenul intestinal sau țesuturile moi.

Hipocalcemia se manifestă prin tulburări neuromusculare, exprimate prin crampe, secuse musculare, alții paretezice și vomisme. Deși, hipocalcemia este uneori importantă, nu se produce tetanie și nici semne clinice de hiperexcitabilitate neuromusculară (Chvostek, Trousseau etc.), atât din cauză că nu scade calciul ionizat, cit și pentru că nu se modifică raportul ionic Szent György, de care depinde excitabilitatea neuromusculară:

$$\frac{\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+ \cdot \text{OH}^-}{\text{Ca}^{2+} \cdot \text{Mg}^{2+} \cdot \text{H}^+}$$

Hipocalcemia se exprimă pe ECG prin alungirea intervalului Q-T și îndeosebi a segmentului S-T, EMG nu prezintă modificări, iar EEG înregistrează modificări în raport cu gradul hipo-sau hipercalcemiei, fără valoare practică.

În IRC hipocalcemia este compensată prin hipermagneziemie și acidoză, dovadă fiind apariția crizelor tetanice sau epileptice, când se corectează brusc acidoza fără a corecta și hipocalcemia.

Hipocalcemia din IRC se datorează tulburărilor absorbției intestinale a calciului. Pe măsura distrugerii rinichilor, nu se mai hidroxilează vitamina D, iar produsul $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ este în mod normal factorul principal care controlează absorbția intestinală a Ca^{2+} . Cea mai bună dovadă a lipsei de absorbție intestinală a calciului o constituie creșterea acestuia în fecale.

D. Tulburările homeostaziei fosfaților

Strins legate de metabolismul calciului sînt modificările fosforului. Indiferent de forma clinică a IRC, există constant tulburări ale metabolismului fosfaților, cel mai frecvent manifestate prin *hiperfosfatemie*.

În IRA, fosfatemia este cuprinsă între 50–100 mg/l, iar în IRC aceasta crește semnificativ cînd filtratul glomerular scade sub 30 ml/min. Raportul $\frac{\text{Cl fosfați}}{\text{Cl creatinină}}$ crește pe măsură ce

IR progresează, ajungînd la unitate în condițiile în care filtrarea glomerulară este sub 10 ml/min. În asemenea condiții, reabsorbția tubulară de fosfați este nulă, datorită diurezei osmotice, leziunilor tubulare și hipersecreției paratiroidiene.

Nu s-a putut stabili nici o relație între retenția azotată și fosfatemie și nici între fosfatemie și nivelul calcemiei sau acidozei în IRC.

Se pare că există tulburarea absorbției intestinale a fosfatului ca și a calciului.

În stadiul actual, nu se poate atribui vreun semn specific hiperfosfatemiei din IRC, afară, poate, de alterările osoase.

În cazul nefropatiilor tubulare, congenitale sau dobîndite, se poate evidenția o hiperfosfaturie datorită tulburării sistemelor enzimatică specializate în reabsorbția fosfaților.

În aceste situații este necesar însă a exclude intervenția unui hiperparatiroidism sau o altă dereglare metabolică.

Tulburarea metabolismului fosfocalcic se exprimă:

— Clinic prin osteodistrofie renală (osteomalacie latentă, osteoclazie cu fibroză, forme mixte, osteoscleroză), calcificări metastatice (pseudogută calcică, hiperemie conjunctivală, prurit cutanat) și polidipsie, poliurie cu nicturie.

— Biologic prin absorbție intestinală scăzută a calciului, hipocalcemie cu hipocalciurie, hiperfosfatemie cu hipofosfaturie, fosfataze alcaline scăzute, calciul schimbabil crescut, creșterea parathormonului.

— Radiologic apar modificări caracteristice în raport de forma anatomică pe care o îmbracă osteodistrofia renală.

— Morfologic (biopsie osoasă) pune în evidență leziuni de osteomalacie, osteoclazie sau asocieri.

Dacă IRC apare în perioada de creștere, manifestarea cea mai obișnuită o constituie oprirea creșterii, cu producerea *nanismului renal*. Nanismul renal apare în a doua copilărie, este proporțional, armonios, nu afectează inteligența, pubertatea. Radiografiile osoase arată întârzierea maturării scheletului.

În concluzie, reducerea masei parenchimului renal antrenează un defect metabolic al vitaminei D, care scade absorbția intestinală a calciului și determină retenția de fosfați. De aici rezultă hipocalcemie și hiperfosfatemie care stimulează paratiroidele, a căror acțiune tinde să compenseze tulburările respective. Echilibrul nu se atinge și se ajunge la un efect al parathormonului asupra osului — osteodistrofia renală. Este foarte posibil să intervină în acest caz calcitonina, care are un timp de înjumătățire foarte crescut la bolnavii cu IRC (vezi „Tulburările endocrine din IRC”).

Al doilea mecanism care intervine în tulburările metabolismului fosfocalcic îl constituie scăderea filtratului glomerular (sub 30 ml/min). Aceasta duce la retenția de fosfați (mai ales la cei cu un regim normo- sau hiperproteic), cu hiperfosfatemie și scăderea calciului seric care stimulează paratiroidele, iar descărcarea de parathormon produce scăderea reabsorbției tubulare de fosfați, pierderi mari de fosfați prin urină și normalizarea fosfatului seric.

Acest mecanism intră în joc și se accentuează pe măsură ce scade filtrarea glomerulară. Rezultatul îl constituie hipersecreția de parathormon cu consecințele sale: osteodistrofia renală și metastazele calcice.

E. Magneziul în IRC (Mg^{2+}).

Constant în IRC se găsește *hipermagneziemie* peste 2 mEq/l.

Creșterea Mg^{2+} poate agrava sau ameliora unele manifestări clinice sau electrice, fără a necesita o terapie specială. Creșterea Mg^{2+} seric duce la tulburări cerebrale și în special la stări depresive.

Nivelul plasmatic al Mg^{2+} pare să nu fie influențat semnificativ de volumul diurezei și aportul protidic. În orice caz, când dintr-o eroare terapeutică se administrează sulfat de Mg intravenos se poate ajunge forțat la rinichi artificial.

Hipomagneziemia de origine renală se întâlnește în cazul pierderilor extrarenale prin vomismente sau diaree.

În IRC are loc pierderea urinară de Mg^{2+} , ceea ce face ca magneziemia să nu crească decît în stadii avansate. S-a găsit un conținut crescut în Mg^{2+} (și Na^+) al eritrocitelor.

F. Clorul în IRC (Cl^-)

Clorul urmează pasiv variațiilor natriemiei, deși poate în IRC să varieze independent de aceasta.

Hipocloremia pînă la 80—95 mEq/l se întîlnește în IRC, fiind independentă de natremie sau de pierderile extrarenale. Este posibil să fie vorba de tulburări de repartitia a Cl^- în organism, dar cînd hipocloremia este severă, există probabil pierderi extrarenale. Hipocloremia necesită tratament numai dacă se asociază cu alcaloză.

Hipercloremia din IRC are ca substrat existența unei nefropatii tubulare congenitale sau dobîndite. În acest caz, se asociază și evoluează paralel cu acidoza. Mecanismul hipercloremiei constă într-un defect de sinteză al bicarbonaților, în absența căruia Na^+ reabsorbit ar atrage Cl^- în afara lumenului tubular, acesta fiind cel mai abundent și filtrant dintre anionii filtratului glomerular. Astfel, deficitul de bicarbonat este substituit prin clor. Hipercloremia se poate întîlni și în IRC globală produsă de nefrite interstițiale ascendente, mai ales de cauză urologică. Determinarea simultană a clorului și acidozei permite a identifica aceste acidoze hipercloremice, a aprecia deficitul tubular, a depista etiologia și a indica un tratament. Hipercloremia și acidoza răspund la administrarea bicarbonatului sau citratului de Na, dacă nu există pericole de supraîncărcare cu Na^+ .

G. Sulfatii în IRC

Sulfatii provin din catabolismul proteic și sînt eliminați pe aceleași căi ca și ureea. De aceea, variațiile sulfatемiei urmează pe cele ale ureei.

Creșterea plasmatică a sulfatilor determină:

— tulburări ale repartitiei apei, datorită scăderii cu 5—10 mOsm a presiunii osmotice extracelulare produsă de înlocuirea a 10—20 mEq ioni monovalenți printr-o cantitate egală de sulfatii bivalenți:

— modificări ale echilibrului acido-bazic, datorită înlocuirii bicarbonaților cu sulfatii;

— scăderea absorbției intestinale a Ca^{2+} , datorită difuziunii sulfatului în lumenul intestinal, unde s-ar combina cu acesta.

H. Acizii organici în IRC

Contrar datelor clasice nu există modificări ale acizilor citric și α -cetoglutamic.

Cromatograma plasmei a evidențiat prezența acizilor glutamic, adipic, tartaric, hipuric în IRC, absenți la normali.

III. Sindromul de tulburare a echilibrului acido-bazic

În condiții fiziologice, datorită metabolismului normal, rezultă zilnic 30—60 mEq H^+ , pe care un rinichi sănătos îi elimină. Cînd rinichiul este insuficient, acești H^+ nu pot fi eliminați și rezultă o acidoză metabolică.

Producerea de H^+ este influențată de numeroși factori:

1. Aportul exogen — cantitatea și natura alimentelor sau medicamentelor ingerate.

2. Producția endogenă (inanție, șoc, hipercatabolism etc.).

3. Pierderile extrarenale, care pot fi acide (vărsături) sau alcaline (diaree).

4. Sistemele tampon plasmatic și capacitatea sistemului osos și conjunctiv de a capta anumiți acizi liberi.

5. Pulmonul, de care depinde sistemul tampon bicarbonați-acid carbonic.

6. Rinichiul, care intervine ca organ de bază în reglarea echilibrului acido-bazic prin două componente:

a) filtrarea glomerulară;

b) secreția tubulară de H^+ și reabsorbția de HCO^- , mecanisme grație

căroră pH sanguin este menținut constant între 7,35—7,45.

În IRC găsim cel mai frecvent acidoză, alcaloza fiind excepțională și de cele mai multe ori iatrogenă.

Acidoza

Acidoza care apare în IRC poate fi de două feluri: hipercloremică și metabolică.

a) Acidoza renală hipercloremică, prezentă în special în unele nefropatii tubulare cronice, este caracterizată prin pH plasmatic între 7,38—7,27, bicarbonații sub 15—10 mEq/l, iar Cl^- depășind 110 mEq/l. Deși există o acidoză sistemică pH urinelor este neutru sau abia acid (6,5—7), bicarbonații crescute, iar aciditatea titrabilă și amoniacul sub valorile normale.

În asemenea situații, tulburarea fundamentală constă în incapacitatea rinichilor de a scădea pH urinar, datorită excreției insuficiente de protoni. Este cunoscut că pentru un proton excretat se reabsoarbe o moleculă de bicarbonat. Or, în absența bicarbonatului pentru fiecare Na^+ reabsorbit se absoarbe un Cl^- , acesta fiind cel mai abundent și difuzibil din urina tubulară. Deci, tulburarea inițială ar fi un defect de sinteză a bicarbonaților de către celula tubulară; sodiul reabsorbit, privat de anionul bicarbonat, care trebuie să-l însoțească, ar atrage în afara lumenului tubular mai mult Cl^- decât în stare normală.

b) Acidoza metabolică, exprimată prin scăderea pH plasmatic, se însoțește de modificări ale anionilor, în primul rând scăderea bicarbonaților, apoi a sulfatilor, fosfaților și, în sfârșit, a clorului.

Acidoza din IRC se explică prin două mecanisme: diminuarea filtrării glomerulare și lezarea funcțiilor tubulare.

— Scăderea filtrării glomerulare influențează îndeosebi eliminarea sul-

faților și fosfaților, care sînt filtrați glomerular. Astfel, există o relație directă între diminuarea filtrării glomerulare și gradul retenției sulfatilor și fosfaților. În cazul cînd retenția de sulfati și fosfati este asociată cu retenția de Na^+ , atunci nu se produc modificări ale pH plasmatic, altfel sulfatii în exces deplasează bicarbonații generînd acidoză. Dacă acidul carbonic nu este scăzut corespunzător printr-o eliminare pulmonară crescută de CO_2 , rezultă de asemenea acidoză; în schimb, dacă nu există compensare respiratorie, pH rămîne normal, singura modificare fiind diminuarea bicarbonaților.

— Leziunile tubulare constituie principalul factor al acidozei renale datorită insuficienței excreției de H^+ .

În general, există tulburări de reabsorbție a bicarbonaților și deficite ale amoniogenezei. Un criteriu important de apreciere a intensității leziunilor tubulare îl constituie cloremia. Întrucît tubii se află în medulară, iar funcția de acidifiere a urinelor este atributul acestora, se înțelege ușor de ce acidoza este mult mai frecventă în nefropatiile interstițiale. Acidoza este deosebit de pronunțată în nefropatia ascendentă consecutivă abuzării ureterale în intestin, fiind cu atît mai accentuată cu cît ureterele au fost abuzate mai proximal.

Manifestările clinice ale acidozei constau doar în dispneea sine materia cu hiperventilație. Tipul cel mai frecvent este respirația Küssmaul, fără a avea vreo particularitate datorită originii sale renale.

Acidoza se asociază frecvent cu tulburări ale metabolismului Na^+ , K^+ și Ca^{2+} date de IRC și accentuate de acidoză.

Bilanțul Na^+ este echilibrat în acidoza renală, chiar dacă aportul este redus la 8—10 mEq/zi. Restricția de Na^+ este însă greu suportată în condițiile acidozei hipercloremice, unde există o deperdiție obligatorie de Na^+

prin urină, legată de pierderea bicarbonaților. Acidoza renală se însoțește de trecerea K^+ din celule în spațiile extracelulare generind hiperkaliemie.

Hipocalcemia cu hiper calciurie apare în acidoza tubulară cronică cu hipercloremie. Calciuria contribuie la agravarea leziunilor renale prezente la bolnavii respectivi. În IRC cu acidoză pronunțată, hipocalcemia și leziunile osoase sînt mult mai întinse decît la cei cu echilibru acido-bazic păstrat, acidoza contribuind la mobilizarea osoasă a calciului.

Alcaloza

Alcaloza apare foarte rar în insuficiența renală, de obicei în două circumstanțe:

a) în insuficiența renală asociată cu pierderi extrarenale de acizi sau aport excesiv de alcaline (vărsături abundente, aspirație gastroduodenală sau aport digestiv sau intravenos de substanțe alcaline);

b) în insuficiența renală asociată cu acidurie selectivă, cînd pierderile de K^+ , hipercalcemia și hipocloremia alterează suplimentar funcțiile renale și, ca urmare, se instalează acidurie și, secundar, alcaloză. Este cunoscut faptul că rinichiul normal reacționează la carența de Cl^- , K^+ sau la hipercalcemie printr-o excreție obligatorie de H^+ și devine incapabil să elimine o urină alcalină.

IV. Tulburările endocrine

În IRC pot să apară numeroase disfuncții endocrine, cele mai semnificative și mai bine studiate fiind tulburările paratiroidiene, tiroidiene, gonadice și pancreatice.

1. Hiperparatiroidiile secundare

Hiperparatiroidiile secundare cele mai importante disfuncții endocrine prezente în IRC, explică tulburările

metabolismului fosfo-calcic. Aceste tulburări uremice nu sînt corectate prin hemodializa cronică, dimpotrivă creșterea duratei de supraviețuire a bolnavului dializat antrenează agravarea lor progresivă.

Au fost emise diferite ipoteze pentru explicarea dezechilibrului fosfo-calcic. Bricker consideră fosforul elementul capital în patogenia hiperparatiroidismului, iar Kleeman pune pe seama acestuia totalitatea manifestărilor clinice și experimentale.

Punctul de plecare al tulburărilor metabolismului fosfo-calcic îl constituie alterarea progresivă a nefronilor, pe măsura distrugerii rinichilor scăzînd excreția urinară de calciu. Reabsorbția tubulară proximală de calciu este independentă de valoarea calcemiei sau a calciuriei. În fazele avansate ale IRC excreția urinară de calciu este foarte scăzută cu toată existența hiperparatiroidismului.

În timp ce excreția urinară de calciu urmează fidel reducerea filtratului glomerular, excreția urinară a fosfaților rămîne nemodificată pînă ce rata filtrării glomerulare ajunge la 30 ml/minut. Astfel, în condițiile reducerii numărului de nefroni balanța fosfatică se menține normală. Cînd însă filtratul glomerular scade sub 30 ml/min apare reducerea excreției fosfaților de origine exo-sau endogenă și concomitent crește concentrația lor atît în plasmă, cît și în mușchii scheletici. O alimentație bogată în fosfați (peste 700 mg/zi), asociată cu scăderi ale filtratului glomerular sub 30 ml/minut, determină creșterea fosfatemiei peste 6—8 mg/100 ml.

Normal, există o interrelație fizico-chimică între concentrația calciului și a fosfatului, creșterea uneia fiind urmată de scăderea celuilalt și invers. Astfel, administrarea de calciu duce la creșterea fosfatemiei prin eliberarea de fosfați din celule în mediul extracelular, compensînd cantitatea de fos-

fați fixați în oase. În schimb, la bolnavii cu IRC, administrarea de calciu determină scăderea fosfatemiei, explicată prin aviditatea mare a oaselor pentru fosfați, care nu poate fi compensată prin mobilizarea fosfaților din țesuturile moi.

Tulburările metabolismului fosfocalcic se corelează perfect la bolnavii cu nefropatii cronice cu tulburările metabolismului vitaminei D, deoarece alterarea progresivă a rinichilor determină și tulburări ale vitaminei D.

În condițiile distrugerii parenchimului renal, scade sinteza renală de $1,25-(OH)_2D_3$ și $1,25-DHEC$ și implicit scade absorbția intestinală a calciului, scăderea devenind semnificativă atunci când filtratul glomerular diminuează sub 30 ml/min. Dar, ținând seama de rezervele organismului în calciu (1 000 mg în oase și 4 000 mg în țesuturile moi) deficitul de absorbție a calciului și excreția sa sînt nesemnificative în uremia cronică. Absența osteomalaciei la subiecții anefrici este intrigantă și sugerează că $25-OHD_3$ poate substitui $1,25-(OH)_2D_3$ în anumite împrejurări.

Scăderea calciului determină eliberarea crescută de parathormon. La bolnavii dializați cronic, s-au pus în evidență în ser creșteri semnificative ale PTH, hiperparatiroidismul reprezentînd un mecanism compensator pentru reechilibrarea balanței fosfocalcice. Stimularea intensă și repetată a paratiroidelor antrenează cu timpul hiperplazia lor, producîndu-se autonomizarea mecanismelor respective, care are ca urmare apariția de numeroase tulburări, dintre care cele mai importante sînt osteodistrofia renală și metastazele calcice.

Hiperparatiroidismul se intrică cu alterările metabolismului vitaminelor D. Gradul hiperparatiroidismului este în relație directă cu intensitatea și durata hipocalcemiei. Sub acțiunea PTH fosfații sanguini sînt crescuți, datorită

lipsei de eliminare tubulară și mobilizării lor crescute din oase.

Hemodializa iterativă normalizează valorile calcemiei plasmatice în condițiile în care baia de dializă conține 3 mEq de calciu/l. La această concentrație nu se produce nici o extracție de calciu din ser. Variațiile calcemiei la dializați sînt inverse față de cele ale fosfatemiei și ale fosfatazei alcaline. Astfel, un aport alimentar crescut de fosfați depășește capacitatea de excreție a rinichiului. Hiperfosfatemia antrenează scăderea calciului ionic care, la rîndul său, stimulează hipersecreția de PTH.

Din cele de mai sus rezultă importanța conținutului de fosfați al dietei. Se poate evita hiperparatiroidismul dacă se corelează aportul de fosfați cu reducerea filtratului glomerular.

Hiperparatiroidismul secundar prezintă următoarele manifestări importante:

— *Osteodistrofia renală* este denumirea sub care sînt cuprinse osteomalacia, osteita fibroasă, osteoporoza și osteoscleroza, care pot fi decelate histologic, prin biopsie osoasă efectuată din creasta iliacă și radiologic.

Variațiile geografice privind frecvența leziunilor osoase nu sînt complet explicate. Este posibil, ca aceasta să țină de expunerea la soare sau de rezervele organismului în $25-OHD_3$. Un rol important îl joacă enzimele hepatice care degradează vitamina D. În cursul uremiei, administrarea de medicamente poate induce o creștere a enzimelor. Astfel, se cunoaște frecvența crescută a osteomalaciei la dializații iterativ sau la transplantatii care folosesc barbiturice.

În orice caz, incidența osteodistrofiei renale depinde de factori multipli: natura și durata afecțiunii renale, vîrsta, activitatea pacientului, expunerea la soare, aportul de vitamina D, criteriile de diagnostic etc.

Osteodistrofia renală se datorează acțiunii PTH asupra sistemului osos,

hormonul producând activarea osteocitelor (celule rotunde, cu nuclee mari dispuși în lacune și margini prost conturate), cu osteoliză periostică consecutivă și eliminarea calciului în circulație (cu toate acestea Ca^{2+} este scăzut la uremici), activarea celulelor osoase de la suprafața osului, cu apariția unei osteoclastii urmată de fibroză și activarea celulelor osteoprogenitoare (celule mezenchimale nediferențiate situate la interfața dintre os și cavitatea medulară). Concomitent apar osteoclaste, care, alături de activările amintite, determină distrucția osului vechi, de calitate bună, cu apariția unui os nou, cu proprietăți mecanice inferioare.

Histologic, leziunile osoase observate la bolnavii cu IRC sînt caracterizate prin asocierea în grade diferite a patru tipuri de anomalii:

a) creșterea reabsorbției osteoclastice și osteocitare, asociată unei fibroze medulare exagerate,

b) apariția de zone de calcifiere excesivă, probabil datorită calcificării tramei protidice nelamelare,

c) creșterea concomitentă a suprafeței și grosimii țesutului osteoid,

d) creșterea volumului absolut osos, adică a țesutului osteoid și a țesutului calcifiat.

Patogenia osteodistrofiei renale la bolnavii renali cronici nedializați include următorii factori:

1. *Bilanțul calcic negativ* datorat tulburărilor absorbției calciului la nivel intestinal, din cauza, în primul rînd, a tulburărilor metabolismului vitaminei D și ale metabolismului celulelor intestinale și, în al doilea rînd, consecutiv acidozei și rezistenței intestinului la doze fiziologice de vitamină D. Bilanțul calcic negativ, element primordial al osteodistrofiei renale, poate fi pozitivat prin administrarea unor doze masive de calciu și vitamina D.

2. *Hipocalcemia* existentă la bolnavii cu IRC se datorează mai multor factori:

a) bilanțului calcic negativ;

b) hiperfosfatemiei care determină retenția calciului în mediile extravasculare;

c) imposibilității PTH de a elibera calciul din oase, probabil, datorită deficitului de 25-OHD₃.

3. *Hiperparatiroidismul terțiar* care apare la bolnavii cu IRC avansată la care se găsesc valori crescute ale calcemiei. Substratul acestui hiperparatiroidism autonomizat îl constituie hiperplazia paratiroidelor și mai rar adenomul paratiroidian. În aceste cazuri, PTH plasmatic este foarte crescut și nu poate fi normalizat decît prin hemodializă cu o baie foarte bogată în calciu.

4. *Absența mineralizării țesutului osteoid* nu poate fi explicată numai prin bilanțul calcic negativ, ci mai participă și factori inhibitori ai calcificării (peptidul Howard, pirofosfatul Fleisch și Russel) și vitamina D.

5. *Hiperresorbția osteoclastică și fibroza medulară* reprezintă consecința hipersecreției de parathormon determinată de hipocalcemie, în primul rînd, și secundar de acidoză sau hiperfluoremie. Nu există studii privind corelația dintre intensitatea leziunilor osoase și nivelul plasmatic al PTH.

6. *Alte cauze de hipercalcemie la bolnavii cu IRC.*

Exceptînd autonomizarea secreției paratiroidelor trebuie reținuți și alți factori răspunzători de hipercalcemie: dozele masive de vitamina D, reducerea fosfatemiei prin ingestie de săruri de aluminiu, administrarea de tiiazide și diminuarea secreției de calcitonină.

7. *Factori răspunzători de calcifierea țesuturilor moi:* în primul rînd creșterea produsului plasmatic calciu × fosfați și creșterea fosfaților prin aport alimentar. La creșterea produsului calciu × fosfați concură hiper-

paratiroidismul, care duce la creșterea calcemiei și fosfatemiei.

Disparația calcificărilor părților moi după paratiroidectomie și după administrarea sărurilor de aluminiu sînt cele mai elocvente dovezi asupra rolului pe care îl joacă factorii amintiți în calcifierea țesuturilor moi.

Patogenia osteodistrofiei renale la bolnavii renali cronici dializați, la care această complicație după doi ani de hemodializă este prezentă în 85% din cazuri, în timp ce înainte de începerea dializei frecvența era doar de 25%, se explică prin prelungirea duratei de supraviețuire, dar și prin acțiunea unor noi factori patogenici.

Leziunile osoase și anomalile plasmatice sînt similare cu cele ale bolnavilor renali gravi nedializați. Este drept că valorile calciului, fosfaților, magneziului plasmatic sînt influențate de conținutul acestor elemente, în baia de dializă, dar hemodializa nu corectează rezistența la vitamină D, demonstrat de următorii factori:

- a) injecția de parathormon nu modifică calcemia;
- b) tulburările de absorbție intestinală a calciului persistă;
- c) tulburarea de metabolism a vitaminei D nu este corectată.

Se cunosc însă și exemple la care osteodistrofia renală a fost ameliorată prin hemodializă, de aceea nu se poate face o corelație între durata de supraviețuire a bolnavului și apariția osteodistrofiei. În aceste condiții intervin fără îndoială și alți factori proprii hemodializei, dintre care menționăm:

1. Scăderea conținutului în calciu al băii de dializă joacă un rol important în geneza osteodistrofiei renale. Studiul conținutului în calciu și vitamină D al regimului alimentar, frecvența binefrectomiei, doza totală de heparină, calitatea epurației apreciată prin creatininemie și corectarea acidozei, concentrația băii de dializă în magneziu, fier și mangan nu joacă un rol așa de important comparativ cu con-

ținutul în calciu al dializantului, care poate influența semnificativ balanța calcică a bolnavului dializat. Scăderea conținutului în calciu al dializantului duce la hipocalcemie, care antrenează secundar hipersecreția de PTH. Existența însă a unor bolnavi cu osteodistrofie dar cu niveluri plasmatice scăzute de PTH, fără resorbție crescută osteoclastică sau fără hiperosteoidoză, presupune intervenția sigură a altor factori patogenici.

2. Concentrația crescută în fluor a dializantului determină leziuni osoase, care sînt cu atît mai grave cu cît nivelul seric al acestuia este mai ridicat. Disparația osteodistrofiei renale după folosirea unei ape defluorizate, se pare că reprezintă un argument important privind rolul fluorului în determinismul leziunilor osoase, deși alți autori pun la îndoială acest fapt.

3. Fosfatemia influențează secreția de PTH, diminuarea ei prin administrarea sărurilor de aluminiu ducînd la scăderea secreției hormonului. Dar depleția în fosfați crește sensibilitatea osului la PTH antrenînd osteomalacia.

4. Administrarea îndelungată de heparină poate fi incriminată ca un factor secundar de osteoporoză.

5. Corectarea acidozei prin hemodializă reprezintă un factor util în prevenirea osteodistrofiei. Nu se cunoaște rolul hemodializei privind corectarea hipermagneziemiei, scăderea pirofosfaților și a peptidinh inhibitorului calcificării.

6. Alcalinizarea pe care o produce hemodializa reprezintă un factor favorizant al calcificării țesuturilor moi, dar elementul determinant rămîne produsul plasmatic fosfo-calcic.

Anatomoclinic, osteodistrofia renală îmbracă aspecte multiple:

a) *Osteomalacia* apare ca o consecință a tulburării metabolismului vitaminei D și, deci, a scăderii mineralizării osteoidului nou format. Ea se

exprimă prin: oase fragile, incurbarea oaselor în zonele de maximă solicitare, pseudofracturi Looser, fracturi spontane, modificări de formă a oaselor (bazin în inimă de carte de joc), tulburarea osificării encondrale la copii. Radiologic, transparența osoasă este crescută, traveele sînt rarefiate, structurile osoase apar șterse, slabe ca intensitate, apar fisuri sau fracturi. Fisurile le găsim predominant în ramurile ischiopubiene, col femural, coaste și omoplat. Fisurile se exprimă printr-o dungă transparentă mărginită de două lame mai dense — striurile Looser-Milkman. Biologic, calcemia este scăzută, iar fosfatazele alcaline crescute.

b) *Osteodistrofia fibroasă* apare în fazele avansate ale IRC și este rezultatul hiperparatiroidismului secundar. Clinic, se exprimă prin dureri reumatoide la nivelul articulațiilor și coloanei vertebrale, mai ales la ridicarea de pe scaun și la urcarea scărilor, prurit intens, fracturi spontane. Histologic se observă creșterea activității osteoclastelor în zona endostală, cu rădăirea traveelor osoase și formarea lacunelor Howship și concomitent dezvoltarea de țesut fibros dezordonat în zonă endostală și medulară. Crește de asemenea activitatea osteocitelor, producînd osteoliză osteocitară cu respectarea matricei. Radiologic, apare inițial subțierea compactei (mai întîi la falange, ulterior la oasele lungi), apoi modificarea structurii trabeculare, cu zone de resorbție subperiostală la nivelul falangelor, treimii externe a claviculelor și aspect pestriț al calotei craniene. Ulterior, apare o mărire a interliniei articulare acromioclaviculare, sacroiliace și la nivelul simfizei pubiene, ca expresie a demineralizării spongioasei osoase periarticulare și a fibroosteoclaziei subcondrale disecante.

În plus sînt prezente și semnele hiperparatiroidismului secundar.

c) *Osteoporoza* apare rar, mai ales la bolnavii dializați cronic.

d) *Formele mixte* sînt cele mai frecvente și constau din asocierea leziunilor de osteomalacie cu cele de osteită fibroasă.

e) *Osteoscleroza* apare rar, nu are o importanță clinică. Se prezintă sub aspect de „pete“ sau „benzi“ în matricea osoasă.

Clinic consecințele osteodistrofiei sînt insuficiența mecanică a scheletului (fracturi) și calcifierea țesuturilor moi.

Fracturile pot afecta oasele lungi (subțierea corticalei și înlocuirea sistemelor lamelare haversiene cu un os nou — osteoid), vertebrele (rarefierea trabeculelor de rezistență axială la compresiune datorată fibro-osteoclaziei) și coastele. În cazul oaselor în creștere apare o epifizioliză cu deformări mutilante.

În afară de fracturi spontane și deformări osoase, apar dureri osoase spontane (20% după Ritz) și la presiune, scăderea durității osului la presiune, slăbiciune musculară.

Radiologia arată unele semne precoce de hiperparatiroidism, dintre care menționăm:

— osteoporoza claviculară (treimea externă);

— calcifierea arterei pedioase dorsale, vizibilă între primul și al doilea metatarsian, sub forma unui tub rigid sau a unui cerc.

Calcificarea țesuturilor moi apare atunci cînd produsul calciu x fosfor (în mg/100 ml) este mai mare de 70 și pot avea ca sediu părțile moi, vasele sau unele parenchime.

1. *Calcificările părților moi:*

a) *La nivelul articulațiilor și periarticular* pot apare microcristale de calciu și fosfor. Calcificările periarticulare pot produce crize dureroase inflamatorii cu revărsat sinovial — pseudoguta fosfo-calcică (Mac Carty) —, care retrocedează spontan sau la colchicină.

Pseudoguta calcică se deosebește de cea urică prin 3 elemente:

- este localizată la umeri și mâini și nu la degetul mare;
- tofii sînt radioopaci;
- calcificările sînt periarticulare.

Localizările cele mai frecvente sînt la nivelul articulațiilor mâinilor, pumnilor, umerilor și genunchilor. Radiologic se constată calcificări articulare sau periarticulare (capsulă, ligamente, tendoane). Uneori, apar calcificări grosolane, mari cu aspect tumoral prin depuneri de hidroxiapatită în bursa marilor articulații.

b) *Calcificările oculare* sînt bilaterale, în aria fantei palpebrale și sînt constituite din fosfat de calciu și fier. În general, sînt lipsite de gravitate.

Calcificările pot interesa corneea, sub formă de depozite albe, superficiale, granuloase, formînd o bandă circulară de 1—2 mm cu respectarea centrului corneei. Rith găsește depuneri de fosfat de calciu subcorneean în 42% din cazuri. Alteori, depozitele sînt dispuse pericorneean. Frecvent depozitele corneene sînt localizate la orele 9 și 3.

Calcificările conjunctivale sînt asimptomatice sau dau senzația de „praf în ochi” și se găsesc la aproximativ 12% din dializații cronice. Ele sînt situate sub epiteliul conjunctival în aria fantei palpebrale sub forma unor plăci albe, strălucitoare. Cel mai frecvent determină hiperemie conjunctivală bulbară.

Calcificările cristalinului sînt excepționale.

c) *Calcificările cutanate* generează pruritul (microdepozite de calciu în plexurile dermice).

2. *Calcificările vasculare*, cu localizare în special pe arterele pelvine și ale membrilor inferioare, pot fi localizate în medie (arterioscleroză tip Monckeberg) sau în intimă. Cînd este localizată în medie, radiologic apare un traiect continuu tras cu creionul, în timp ce localizarea în intimă dă

un traiect discontinuu. Calcificările vasculare dispar la terapia cu vitamina D.

Calcificările vasculare nu dau niciodată tulburări de coagulare și nu regresează la hemodializă sau după transplant renal.

3. *Calcificările parenchimotoase* evidentiabile radiologic apar în aproximativ 17% din cazurile de IRC, în 11% fiind localizate în rinichi și în 6% din cazuri extrarenale (mușchiul psoas, pulmon, miocard, coronare, splină, glande suprarenale), cele mai multe calcificări fiind prezente la nivelul vaselor acestor organe. Modificările parenchimotoase apar mai frecvent și sînt mai grave la femei (la care de altfel și pielonefrita cronică este mai frecventă).

Din punct de vedere clinic, calcifierea țesuturilor moi se exprimă în 3 moduri: pseudogută calcică, hiperemie conjunctivală și prurit cutanat.

Investigațiile de laborator dețin o pondere importantă în evidențierea hiperparatiroidismului secundar:

- calciul seric total este scăzut în insuficiența renală cronică, iar după hemodializă calcemia crește fără a atinge normalul, în schimb, în hiperparatiroidism există normo- sau hipercalcemie;

- fosfatemia este crescută cînd filtratul glomerular este sub 30 ml/minut;

- fosfatazele alcaline cresc în osteomalacie și osteita fibroasă avansată;

- hidroxiprolina plasmatică este cel mai bun indicator de boală osoasă erozivă;

- magneziemia crește;

- hormonul paratiroidian este crescut atunci cînd clearance-ul la creatinină este sub 80 ml/minut;

- absorbția intestinală a calciului este diminuată în IRC și bilanțul calcic este întotdeauna negativ. La un clearance creatininic sub 30 ml/minut acesta este de 48—193 mg/24 ore.

Fără a administra vitamina D este posibil a pozitivă bilanțul calcic dacă se administrează doze mari de calciu (2 000—8 000 mg) sub formă de lactat, citrat, carbonat sau fosfat de calciu;

— bilanțul fosfaților este variabil în IRC, exceptând hiperparatiroidismul terțiar când bilanțul este puternic negativ, în rest este pozitiv. Creșterea aportului alimentar de calciu diminuează absorbția fosfaților, iar bilanțul fosfatic rămâne pozitiv, datorită diminuării concomitente a excreției urinare de fosfați.

Examenul radiologic aduce informații valoroase. Pentru aceasta este nevoie a se examina la 6—12 luni craniul, mâinile, articulațiile acromioclaviculare, coloana vertebrală, bazinul și, eventual, oasele lungi. Modificările osoase sînt mai frecvente la bolnavii dializați decît la cei nedializați.

Pentru osteomalacie este caracteristică apariția zonelor Looser-Milkman. Celelalte modificări radiologice sînt specifice osteitei fibroase și osteoporozei:

— craniu: îngroșarea calotei, porozitatea craniului, găuri în spongioasă („ciupitură de molie”);

— articulația acromioclaviculară: lărgirea articulației, lipsa corticalei și modificarea structurii claviculei (capătul lateral);

— mâinile: rarefierea spongioasei (35—36%), trabecule groase, aspecte pseudochistice;

— zone de resorbție subperiostală pe marginea radială a falangei mijlocii (semn tipic de hiperparatiroidism);

— eroziuni ale corticalei (pe marginea internă) cu chisturi mici (considerate caracteristice uremiei);

— coloana vertebrală: scleroza platourilor vertebrale (vizibile la toracografie);

— basîn; lărgirea spațiului articular sacroiliac;

— oasele tubulare: modificarea spongioasei cu structură grosolană, pseudochistică.

În afara investigațiilor menționate, se poate face densimetria scheletului mîinii și calcaneului, care stabilește gradul demineralizării. Pentru aceasta se apreciază absorbția fonică directă a izotopilor radioactivi (^{125}I) în lumina monocromatică.

Deosebit de valoroasă pentru aprecierea modificărilor osoase ale hiperparatiroidismului este biopsia osoasă care ar trebui practică la începutul oricărei dialize.

Modificările demonstrate de biopsia osoasă sînt diferite după tipul osteopatiei:

a) osteomalacia:

— scăderea mineralizării matricei osoase;

— travee osoase îngroșate cu dispoziție normală;

— tramă proteică parțial calcificată;

— existența de lacune între osteocite;

b) osteocrazia:

— proliferarea osteoclastelor, care sînt voluminoase, multinucleate și produc lacunele Howship, resorbția deformează traveele osoase care apar festonate;

— fibroză în lacune ducînd la osteită fibroasă sau la osteoscleroză;

c) osteoporoza:

— reducerea masei și structurii osoase, cu păstrarea formei.

Din păcate biopsia osoasă are multiple neajunsuri: este dureroasă, pacienții o refuză, nu reflectă decît modificările osoase dintr-o singură arie etc., iar numărarea osteoblaștilor și osteoclaștilor nu reflectă întotdeauna activitatea lor.

În concluzie, în IRC, mai ales la bolnavii dializați iterativ, apare un hiperparatiroidism secundar. Dintre numeroasele dovezi care pledează în acest sens, cele mai importante sînt:

a) hiperplazia difuză a celor 4 paratiroide;

b) creșterea plasmatică a PTH dozat radioimunologic;

c) atenuarea hipocalcemiei pe parcursul evoluției;

d) prezența de „tofi calcari” în țesuturile moi și calcificarea difuză a pereților arteriali, care devin vizibili radiologic;

e) transplantul renal determină chiar a doua zi hipercalcemie, dar hiperplazia paratiroidiană persistă, deoarece a devenit ireversibilă („hiperparatiroidie autonomizată”);

f) ablația operatorie a 3 din 4 paratiroide a fost urmată de retrocedarea simptomelor.

Tulburările fosfo-calcice după transplantarea renală. După aproximativ 3 luni—1 an de la transplantarea renală se constată normalizarea histologică și radiologică a leziunilor osoase ale osteodistrofiei renale, în schimb, apar complicații osoase proprii transplantării: necroza capului femural (datorită corticoterapiei) și osteomalacia (datorită depleției de fosfați). Retrocedează de asemenea calcificările părților moi, cu excepția celor vasculare, care persistă mai multă vreme (3—5 ani). Se normalizează hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipermagneziemia și creșterea fosfatazelor alcaline. În primele 3 luni se constată hipercalcemie asociată cu hipofosforemie și hiperfosfaturie, datorită scăderii reabsorbției tubulare a fosfaților. Secreția parathormonului scade brusc în primele 6 zile după transplant și apoi revine lent la normal în jurul lunii a 3-a.

Normalizarea tulburărilor fosfo-calcice după transplantarea renală se explică prin:

a) dispariția rezistenței la vitamina D, indiferent de substratul biochimic;

b) dispariția hiperfosfatemiei;

c) corectarea acidozei;

d) corectarea hipermagneziemiei;

e) oprirea heparinoterapiei;

f) inhibarea secreției de PTH.

După transplantare renală poate să survină însă hipercalcemie, asociată cu hipofosfatemie, ca expresie a unui hiperparatiroidism autonomizat (terțiar). Cu toate acestea, nu există vreo corelație între nivelul plasmatic al PTH și acela al calcemiei. În plus, există hipercalcemii cu valori plasmactice de PTH normale, indicând intervenția altor factori care favorizează acțiunea hipercalcemiantă a PTH.

Dintre factorii terapeutici specifici transplantării nu pot fi incriminați imunosupresoarele (dealtfel nu există studii în acest sens) și nici corticoizii, care diminuează calcemia prin:

— inhibarea absorbției intestinale a calciului;

— inhibarea directă a secreției de PTH;

— efectul antagonic al corticoizilor față de PTH la nivelul receptorilor celulari hormonal.

În schimb, poate fi răspunzătoare de hipercalcemie administrarea sărurilor de aluminiu (antiacide) în cursul corticoterapiei și tiazidicelor. Sărurile de aluminiu împiedică absorbția fosfaților prin formarea unor complexe, ceea ce duce la hipofosfatemie și implicit la inhibarea fixării calciului în os. Tiazidicele stimulează resorbția tubulară a calciului, stimulează paratiroidele și facilitează acțiunea PTH asupra osului. Un rol important poate să-l joace și dozele mari de vitamina D administrate bolnavului imediat anterior transplantării, semi-viața dozelor farmacologice ale vitaminei D fiind de 6 luni. Însuși rinichiul grefat poate să explice hipercalcemie atunci când reluarea funcției sale este deficitară. În asemenea situații există tulburări de reabsorbție tubulară a fosfaților cu consecințele lor. Dar elementul determinant al hipercalcemiei apărută posttransplantare rămâne secreția crescută de PTH, al cărei substrat este hiperplazia difuză a paratiroidelor. Acțiunea hiper-

calcemiăntă a PTH este favorizată de administrarea de tiazidice, vitamina D și depleția fosfatică.

2. Tulburările gonadice

Tulburările gonadice sînt prezente la 30% din bolnavii cu IRC și se exprimă la ambele sexe prin scăderea libidoului și sterilitate. În plus, la bărbat apare impotență și uneori ginecomastie, iar la femeie dismenoree și metroragii funcționale. Aceste tulburări au stimulat numeroase cercetări asupra producerii, metabolismului și reglării hormonilor sexuali.

Testosteronul a fost găsit scăzut, mai ales la bolnavii dializați intensiv sau la cei cu binefrectomie (valori normale 7 ng/ml). Scăderea testosteronului poate fi explicată în 3 moduri: creșterea metabolizării, scăderea producției testiculare datorită unor anomalii ale celulelor Leydig sau stimularea insuficiență testiculară de către LH.

1. Van Kammen a găsit la 1 din 4 bolnavi cu IRC nedializați și la 8 din 19 bolnavi dializați creșterea metabolismului testosteronului. Aceasta se datorează mai multor mecanisme: scăderea proteinei care leagă hormonul în sînge — SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) —, creșterea metabolizării hepatice sau transformarea extrahepatică a testosteronului.

2. La toți bolnavii cu IRC s-a găsit scăderea producției de testosteron, datorită unor perturbări ale celulelor Leydig evidențiate prin probe negative de stimulare testiculară. În afara insuficienței celulelor Leydig, biopsia testiculară a evidențiat la bolnavii dializați depozite de apatit-calcii în tubii seminiferi.

3. Stimularea insuficientă testiculară de către LH a fost demonstrată prin scăderea concentrației serice a acestui hormon, consecutivă disfuncției hipotalamo-hipofizare.

Clinic, poate să apară atrofie testiculară, iar biopsia testiculară arată diminuarea sau oprirea spermatogenezei. Este vorba în toate cazurile de o insuficiență testiculară primitivă, după care se va vedea mai departe.

Estradiolul. La omul în vîrstă se constată o creștere a estradiolului plasmatic, scăderea testosteronului și creșterea SHBG. Acest fapt poate fi înregistrat și la oamenii tineri care prezintă hipertiroidie sau ciroză hepatică. La bolnavii cu IRC, mai ales la cei dializați, s-a evidențiat de asemenea o creștere a estradiolului plasmatic, datorată activării transformării extrahepatice a testosteronului în estradiol.

Androstendionul și estrona sînt normale la bolnavii cu IRC. Ținînd seama de originea corticosuprarenaliană a acestora, rezultă că în uremie corticosuprarenala apare normală. Cercetarea hormonilor plasmatici la începutul și sfîrșitul ședinței de hemodializă a arătat creșterea valorilor testosteronului, estradiolului și a SHBG, fără să se cunoască importanța și semnificația acestui fapt. În schimb, androstendionul, estrona și prolactina nu suferă variații.

Eliminarea metaboliților hormonilor sexuali. La omul sănătos, 90% din metaboliții hormonilor sexuali se elimină pe cale urinară și numai 10% prin fecale. Eliminarea metaboliților testosteronului este mai rapidă decît a estradiolului datorită ciclului enterohepatic al estradiolului.

În caz de IRC eliminarea urinară a metaboliților scade paralel cu scăderea filtrării glomerulare, în schimb, cresc eliminările pe cale intestinală sau în baia de dializă. Astfel, la bolnavii cu IRC dializați 75% din metaboliții hormonilor sexuali se elimină prin fecale, iar 25% în baia de dializă.

Raporturile între hipotalamus, hipofiză și testicule. La omul normal există un mecanism de retroactivare în-

tre: testicul și sistemul hipotalamo-hipofizar.

În caz de insuficiență testiculară primitivă, valorile LH și FSH plasmatică sînt normale sau crescute. Dacă în IRC ar fi vorba numai de perturbări ale celulelor Leydig testiculare, ar însemna ca LH și FSH plasmatici să fie crescuți, ceea ce nu se întîmplă, demonstrînd că există și o alterare a sistemului hipotalamo-hipofizar. Cercetările efectuate au arătat însă că hipofiza anterioară funcționează normal și de aceea se admite că defectul este la nivelul hipotalamusului.

Spermatogeneza este în funcție de prezența testiculului și a FSH, existînd și aici un mecanism de *feedback*. Din spermă s-a izolat un hormon — inhibina —, care frînează electiv secreția de FSH. La renalii cronici există o scădere sau chiar o oprire a spermatogenezei, iar după transplantare renală spermatogeneza, nivelul plasmatic al testosteronului și al hormonilor gonadotropi revin la valori normale. Acest fapt demonstrează că este vorba numai de alterări funcționale la nivelul testiculului și sistemului hipotalamo-hipofizar. Inițial, s-a crezut că factorul inhibitor al spermatogenezei și al secreției de FSH ar fi inhibina, dar ulterior s-a demonstrat că acest factor este estradiolul, căruia i se adaugă scăderea SHBG și a testosteronului. Scăderea SHBG este strict legată de scăderea proteinelor plasmatică și a hemoglobinei. La rîndul lor, scăderea proteinelor la renalii cronici se datorează mai multor cauze: scăderea aportului proteic alimentar, pierderea de aminoacizi prin urină sau baia de dializă și scăderea sintezei proteice provocate de uremie. În același timp, scăderea hemoglobinei recunoaște mai multe cauze, dintre care cea mai importantă este scăderea eritropoietinei renale. La bolnavii renali cronici există deci o tulburare a sintezei proteice, care duce la scăderea SHBG și a va-

lorilor, testosteronului plasmatic cu predominanța estradiolului, care poate provoca o inhibiție hipotalamică și poate testiculară.

Ginecomastia, fără a fi obligatorie, apare la bărbații cu IRC înainte, dar mai ales după începerea hemodializei și cel mai frecvent este bilaterală. Nu există legături între apariția ginecomastiei și concentrația plasmatică a estrogenilor, LH, FSH, valoarea raportului estrogeni/testosteron. Deși în unele cazuri s-au găsit valori crescute ale prolactinei, nu s-au putut stabili corelații între acest hormon și apariția ginecomastiei. Medicamentele administrate nu pot fi incriminate. Este posibil că ginecomastia să fie consecința subnutriției, fapt observat la cei malnutriți.

3. Disfuncția tiroidei

Cercetările funcției tiroidiene în IRC au furnizat date contradictorii. Unele manifestări clinice ca: uscăciunea tegumentelor, paloarea, intoleranța la frig, adinamia, hiporeflexia osteotendinoasă sînt evocatoare de mixem; în schimb, la alți bolnavi scăderea ponderală, tremurăturile, slăbiciunea musculară, tahicardia, insuficiența cardiacă, exoftalmia sugerează existența unui hipertiroidism. La bolnavii cu IRC dializați s-a constatat frecvent apariția gușei și a exoftalmiei, în condiții de funcție tiroidiană normală. Manifestările clinice menționate ridică probleme grele de interpretare, fiind foarte dificil de precizat, spre exemplu, dacă paloarea ține de anemie, hiporeflexia osteotendinoasă de modificările potasemiei sau de existența neuropatiei uremice, sau se datorează disfuncției tiroidiene. Explorările paraclinice tiroidiene s-au soldat cu rezultate discutabile.

Tiroxina totală este de regulă scăzută. Cu excepția bolnavilor dializați corect, legarea triiodotironinei de hematii este crescută. Determinarea

tiroxinei plasmatice în IRC a dat valori la limita inferioară. Determinarea TSH a oferit valori crescute sau scăzute. Iodul plasmatic este crescut, iar *clearance*-ul tiroidian al iodului este scăzut, ceea ce explică reducerea captării radioiodului. Iodocaptarea, care la uremici trebuie apreciată și la 24 ore nu numai la două ore, în cele mai multe cazuri a fost în limite normale.

Studiile statistice privind funcția tiroidiană la renalii cronici sugerează că frecvența disfuncției tiroidiene la acești pacienți pare să nu difere de cea găsită la restul populației.

4. Hipofiza

Studiile efectuate au evidențiat hiperplazia celulelor eozinofile ale antehipofizei, mai ales la copii, cu tulburări ale dezvoltării.

5. Corticosuprarenalele

S-a evidențiat creșterea 17-hidroxicorticosteroidilor sanguini, fracția conjugată, în timp ce forma liberă rămâne normală.

V. Tulburările hematologice

În IRC există multiple tulburări hematologice, cele mai importante fiind anemia și diateza hemoragică.

Anemia renală

— Anemia renală — cea mai importantă dezordine hematologică din IRC — poate lipsi sau poate fi importantă în stadiile precedente uremiei, fiind în funcție de numeroși factori: boală renală de fond, regim alimentar, boli asociate, microhemoragii. În schimb, în stadiul uremic este quasiconstantă, apărând atunci când *clearance*-ul la creatinină este mai mic de 25 ml/minut sau creatini-

nemia este mai mare de 2–4 mg/100 ml.

De regulă, anemia renală este normocromă și normocitară, rareori poate fi macrocitară (pierdere de vitamina B₁₂ și acid folic în baie de dializă fără terapie de substituție), sau microcitară și hipocromă (pierderi cronice de sânge sau de transferină în sindromul nefrotic).

În IRC există pierderi zilnice semnificative de fier și cu toate acestea, în mod obișnuit, anemia hipocromă lipsește din cauza scăderii eritropoiezei (deficit de eritropoietină) și mobilizării fierului endogen. Anomaliile morfologice eritrocitare constau în: anizocitoză (schizocite, sferocite), poikilocitoză (hematii în „coif“, celula burr — hematii cu spiculi sau hematii cu aspect de arici). Poikilocitoza se explică prin fragmentarea hematiilor în microcirculație, prin lezarea mecanică din cauza necrozei intimei, a depozitelor intravasculare de fibrină, a membranei de dializă și a unui factor plasmatic nedializabil.

Reticulocitele sînt în număr normal sau moderat crescute, datorită faptului că în uremie există o rată redusă de maturare a reticulocitelor, precum și o eliberare precoce în circulație. Din această cauză depresia medulară nu se reflectă în circulație.

Leucocitele sînt în număr crescut (leucocitoză moderată) fără să fie vorba de infecție. De regulă, poate fi o ușoară hipersegmentare a neutrofililor ca expresie a carenței de vitamina B₁₂ și acid folic. Uneori, se poate constata o scădere a limfocitelor T din sângele periferic, prin efectul inhibitor sau toxic al serului uremic, cu consecințele respective asupra imunității.

Trombocitele sînt normale sau ușor scăzute, fără a exista vreo anomalie de formă sau dimensiuni. Scăderea moderată a trombocitelor se explică prin

sechestrarea lor în trombii de fibrină din microcirculația renală.

Singura tulburare pe linie trombocitară o reprezintă deficitul de factor III plachetar (fosfolipidic), care explică tulburarea de adezivitate și agregare plachetară. Dializa realizează scăderea compușilor fenolici (acid hidroxifenilacetic), a acidului succinguanidinic și corectează acidoza, normalizând calitativ trombocitele.

Măduva osoasă nu este modificată, cel mult poate exista o scădere a seriei eritrocitare, cu întârziere în maturarea eritroblaștilor.

Anemia renală prezintă și alte caracteristici:

- scurtarea duratei de viață a eritrocitelor datorită factorilor toxici extraeritrocitari;

- absența anticorpilor antieritrocitari în singele uremicilor netransfuzăți (test Coombs negativ);

- scăderea captării fierului radioactiv din singele circulant de către măduva osoasă.

În general, există o relație între gradul IRC și intensitatea anemiei. Această relație poate fi tulburată în următoarele circumstanțe:

- carențe nutriționale și vitaminice;

- pierderi cronice de sânge (tub digestiv, dializă);

- tulburări în kinetica fierului;

- hemoliză accentuată prin diverse mecanisme.

Este cunoscut faptul că numărul de eritrocite scade cu aproximativ 500 000/mm³ pentru fiecare stadiu, astfel încât în cursul uremiei se ajunge la 2—2,5 milioane eritrocite/mm³. Scăderea numărului de hematii sub această cifră obligă la cercetarea altei cauze supraadăugate.

Anemia apare în toate tipurile de nefropatii, fiind poate mai accentuată în nefropatiile interstițiale. Cu toate acestea, în polichistoza renală, hidronefroza și stenoza de arteră renală

în fazele inițiale, poate exista policitemie.

Patogenia anemiei renale implică două mecanisme importante și anume producția insuficientă de eritrocite și scurtarea duratei lor de viață.

A. *Producția medulară insuficientă de eritrocite*, la rândul său, este consecința unor multiple mecanisme:

1. *Deficitul de eritropoietină renală* este explicabil dacă se ține seama de faptul că rinichiul reprezintă principalul loc de secreție al eritropoietinei, numai 10% din eritropoietină fiind secretată extrarenal, în special la nivelul ficatului. Pierderea funcției renale (binefrectomie, scleroză renală) determină stimularea secreției extrarenale de eritropoietină, dar aceasta nu poate compensa deficitul secreției renale de eritropoietină.

La bolnavii dializați cronic și ai căror rinichi sînt practic distruși, există o secreție minimă de eritropoietină, incapabilă să stimuleze hematopoieza. De abia după 2—3 ani de dializă intră în funcție mecanismul extrarenal de producție a eritropoietinei, care normalizează în parte eritropoieza medulară.

Locul de secreție renală a eritropoietinei îl reprezintă aparatul juxtaglomerular, îndeosebi celulele mioepiteliale de la nivelul arteriolei aferente, dar se pare că participă și cortexul și medulara renală, principalul stimul al secreției fiind hipoxemia.

În afara acestui mecanism direct, unii autori consideră că ar exista și unul indirect, asemănător sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Astfel, rinichiul ar secreta o substanță enzimatică numită *eritrogenină* (prezentă în corticala și medulara rinichiului), care acționează asupra unui precursor al eritropoietinei, existent în plasmă, numit *proeritropoietină* și ia naștere eritropoietina.

Eritrogenină
↓
Proeritropoietină → Eritropoietină

În afara ipotezei menționate, există și alte variante privind formarea eritropoietinei:

— eritropoietină activă de la început;

— eritropoietină inactivă, activată sau stabilizată de o α -globulină;

— eritropoietină activă, însoțită de o substanță inhibitoare liposolubilă, blocată de o proteină plasmatică.

Pe baza studiilor actuale se apreciază că 10% din eritropoietina secretată se elimină zilnic în urină. Fiind o proteină cu greutate moleculară sub 60 000, eritropoietina poate trece prin filtrul glomerular, iar la nivelul tubului proximal o parte este captată de nefrocite prin pinocitoză și altă parte se elimină în urină. Eritropoietina reabsorbită este în cea mai mare parte catabolizată local la nivelul vacuolelor digestive (fagosomi), cu ajutorul catapsinelor B descărcate din lizosomi primari, iar o parte infimă trece în interstițiul peritubular și apoi în circulație.

Activitatea eritropoietinei se exercită asupra celulei stem din măduva osoasă, orientându-o spre proliferarea seriei roșii. Acțiunea ei este stimulată de acidul neuraminic, care inhibă de altfel sinteza aminolevulinică, necesară sintezei hemului. Eritropoietina acționează pe baza unui mecanism de *feedback* între rinichi și măduva osoasă, — secreția sa fiind influențată de concentrația O_2 în sânge.

Secreția de eritropoietină este stimulată la renalii cronici de sîngerări și deprimată de perfuziile de sânge. De aici concluzia că la dializații cronice, chiar dacă pentru un moment se corectează anemia, în final, ea se agravează.

Din cele de mai sus rezultă că rolul esențial în patogenia anemiei renale îl deține deficitul de eritropoietină. Distrucția rinichilor determină scăderea secreției de eritropoietină, care are ca urmare hipoplazia medulară

pe seria roșie și, deci, anemie. Pe baza datelor existente se contestă existența vreunui factor inhibitor special al eritropoietinei, deși unii autori pretind că l-ar fi izolat din rinichii cu glomerulonefrită.

Rolul deficitului de eritropoietină în patogenia anemiei renale este demonstrat de două fapte:

a) la bolnavii cu anemie renală s-au găsit titruri scăzute ale eritropoietinei plasmatică, comparativ cu cele ale bolnavilor care prezentau alte tipuri de anemii;

b) la bolnavii anefrici dializați cronic este nevoie de o cantitate de sânge de două ori mai mare decât la ceilalți bolnavi dializați cronic, dar care mai au rinichii proprii. De aici concluzia că indiferent de gradul distrugerii renale se mai păstrează o secreție de eritropoietină.

Pe lângă rolul jucat de deficitul de eritropoietină, cercetările *in vitro* și *in vivo* au arătat că măduva osoasă este mai puțin sensibilă la acțiunea eritropoietinei, probabil datorită efectului deprimant medular al toxinelor uremice, în special a celor cu greutate moleculară medie. Pentru aceasta pledează scăderea proliferării limfocitelor (ceea ce explică rezultatele bune ale transplantului renal comparativ cu alte transplantate) și dezvoltarea lentă a tumorilor maligne mamare la șoarecii uremici.

În concluzie, insensibilitatea măduvei osoase la acțiune eritropoietinică s-ar explica în două moduri:

a) efect inhibitor nespecific datorat mediului uremic (toxine uremice cu greutate moleculară medie);

b) efect inhibitor specific al eritropoietinei secretată de rinichiul bolnav.

2. Rolul intoxicației uremice asupra eritropoiezei este demonstrat de două constatări:

a) Ameliorarea eritropoiezei după instituirea hemodializei sau a dializei peritoneale, care nu poate fi atribuită eritropoietinei deoarece:

— titrurile plasmaticice ale eritropoietinei nu suferă modificări, comparativ cu cele anterioare dializei;

— acțiunea eritropoietinei extrarenale intervine numai după 1—3 ani de dializă.

b) S-a constatat la uremici scăderea utilizării ^{59}Fe datorită întârzierii în maturare a eritroblaștilor, fără a se cunoaște exact natura acestor tulburări. Faptul că plasma de la uremici exercită același efect inhibitor asupra maturării eritroblaștilor în cultură de țesuturi sugerează existența unui factor toxic încă neidentificat.

3. *Rolul alterării metabolismului fierului.* În mod normal aportul zilnic de fier prin alimentația obișnuită este de 10—25 mg. Din acesta la nivelul duodenului și al porțiunii proximale a jejunului se absorb aproximativ 1—2 mg, restul fierului fiind eliminat prin fecale. Procentul de fier alimentar adsorbit este în funcție de nivelul sideremiei și de nevoile de fier ale organismului, sideremia reglându-se în primul rând prin absorbție. Fierul adsorbit la nivelul intestinului este legat de o β -globulină — transferina —, formă sub care circulă în organism. Sideremia este la bărbat 120—150 γ /100 ml, iar la femeie 90—120 γ /ml (mai scăzută la femei datorită pierderilor prin menstrre, nașteri, avorturi, sau uneori crescută — graviditate). În afară de aportul exogen există și o sursă endogenă de fier, reprezentată de eritroliza fiziologică (250 miliarde = 25 ml), realizând un aport de 12—25 mg/zi. Aceeași cantitate de fier (12—25 mg/zi) este folosită pentru eritropoieză la nivelul măduvei osoase, ceea ce asigură homeostazia fierului. Fierul necesar eritropoiezei este adus de transferină care cedează fierul eritroblaștilor pentru sinteza hemului la nivelul mitocondrii.

La bolnavii cu IRC nedializați sau dializați există numeroase tulburări ale metabolismului fierului, unele dintre acestea datorate mediului uremic,

iar altele unor factori iatrogeni. Dintre aceste tulburări menționăm:

a) Scăderea aportului de fier alimentar, întrucit preparatele de carne sînt mai slab reprezentate în dieta bolnavilor cu IRC. Aportul de fier în dieta hipoproteică este cu 7—10 mg fier mai sărac decît în dieta normală (20—25 mg fier/zi). Este de reținut că fierul din carne, fasole, soia este mai bine absorbit decît fierul din ouă, grîu, legume, ceea ce are importanță practică.

b) Absorbția fierului la bolnavii cu IRC nedializați este normală sau chiar crescută, fără a exista vreun raport cu gradul retenției azotate, în schimb, la bolnavii dializați absorbția fierului este în funcție de bilanțul fierului, crescînd în cazul mării ratei de încorporare a fierului în eritrocite și scăzînd dacă rezervele de fier sînt crescute. O serie de cercetări au arătat că absorbția fierului bivalent este normală sau crescută, în timp ce absorbția fierului trivalent este deficitară. Absorbția fierului bivalent crește paralel cu scăderea rezervelor de fier în IRC. În prezent, nu se știe dacă tulburarea de absorbție a fierului trivalent este specifică uremiei.

c) Incorporarea fierului în hematii este scăzută datorită defectelor enzimatice produse de substanțe toxice. Sideremia la bolnavii cu IRC nedializați este normală, în timp ce la bolnavii dializați este ușor diminuată sau crescută în raport cu frecvența transfuziilor de sînge. Eschbach a găsit 76 γ fier/dl în caz de bilanț normal, 47 γ fier/dl în condiții de deficit și 197 γ fier/dl în caz de supraîncărcare cu fier. Transferina serică înregistrează modificări în raport cu gradul IRC și starea de nutriție. Capacitatea de legare a fierului este redusă la renalii cronici nedializați și este crescută la cei dializați. Se pare că această capacitate de legare a fierului este în funcție și de starea rezervelor de fier ale organismului. În IRC încorporarea fierului în eritro-

cite a fost găsită scăzută, îndeosebi la bolnavii nedializați, în timp ce dializa periodică a produs creșterea progresivă a încorporării fierului din eritrocite.

d) Reducerea utilizării fierului de către măduva osoasă cu scăderea fierului medular.

e) Sechestrarea fierului în depozite (măduva osoasă, macrofagele sistemului reticulohistiocitar).

f) Pierderi crescute de sînge la renalul cronic sau la cel dializat prin:

— prezența unui sindrom hemoragipar (epistaxis, hemoragii digestive, cutanate, hematurii, metroragii etc.) datorat mai multor mecanisme:

- creșterea fragilității capilare prin acțiunea „toxinelor” asupra pereților vasculari;

- alterarea calitativă a trombocitelor. Trombocitele normale posedă 3 funcții: menținerea integrității vasculare, blocarea hemoragiei prin agregarea trombocitelor și contribuie la formarea fibrinei prin eliberarea factorului III trombocitar (care este o lipoproteină).

În caz de leziune vasculară, contactul singelui circulant cu colagenul vascular subendotelial duce la aderarea trombocitelor cu eliberarea de ADP. Apoi are loc agregarea trombocitelor, eliberarea factorului III trombocitar, cu formarea unui trombus trombocitar, la care concură și trombina. Pecalea activării actomiozinei se ajunge la consolidarea trombusului. În IRC toxinele uremice (și în special acidul guanidinsuccinic și acizii fenolici) blochează eliberarea ADP, a factorului 3 plachetar și agregarea, determinînd modificări morfologice trombocitare;

— recoltări repetate de sînge pentru investigații care pot ajunge la o cantitate de aproximativ 614 ml/an (1 l sînge conține 150 g hemoglobină, iar 1 g hemoglobină conține 34,7 mg fier). Se apreciază că aproximativ 30—50 ml

sînge este recoltat pentru diagnostic de laborator:

— pierderi de sînge datorate hemodializei cronice:

- heparinizarea circuitului extracorporeal și mai ales supradozajul heparinic duc la exacerbaria hemoragiilor gastro-intestinale, cutanate, uterine etc.;

- efectuarea operației de șunt: 33—38 ml sînge;

- punționarea șuntului — 6 ml (1—52 ml)/ședință, ceea ce înseamnă 624—936 ml/an;

- sîngele restant în tulabatură — 2,8 ml (1—31 ml), ceea ce reprezintă 291—435 ml/an;

- sîngele restant în dializor, care este în funcție de tipul dializorului și de metoda restituirii, în medie de 2—400 ml/an;

- accidente tehnice (rupere de membrană etc.), cînd cantitatea de sînge pierdut poate ajunge la 500—700 ml.

Făcînd un bilanț al pierderilor de sînge la bolnavii dializați, rezultă că aceștia pierd aproximativ 3 500 ml sînge pe an (între 200—660 ml/lună). În orice caz, pierderile de fier sînt de 2—5 ori mai mari la bolnavii dializați decît la cei nedializați (1 100—3 000 mg/an).

În concluzie, în IRC există un bilanț negativ al fierului în care dominante sînt scăderea aportului și absorbției intestinale, dar mai ales pierderile zilnice de fier. Rezistența uimitoare a bolnavilor renali cronici la aceste pierderi de fier se explică prin scăderea progresivă a eritropoezei, deci și a nevoilor de fier, ca o consecință a reducerii masei renale funcționale (deficit de eritropoietină).

4. *Carențele proteice și vitaminice.* Bolnavii uremici au regim carentat în proteine și vitamine necesare sintezei globinei și hemului, fapt care concurează la producerea anemiei renale. În schimb, bolnavii dializați cronic beneficiază de un regim normal în proteine și cu valoare calorică suficientă. Totuși,

nu trebuie uitată pierderea de aminoacizi în baia de dializă, realizând de asemenea o carență de factori nutritivi necesari hemoglobinozei.

5. *Transfuziile repetate de sânge* la uremicii dializați comportă multiple pericole: depresie medulară, hemocromatoză, hepatită virală, izoimmunizare, suprimarea mecanismului extrarenal de secreție a eritropoietinei etc. De aceea se vor practica transfuzii numai la bolnavii cu hematocrit sub 15%, cardiopatie ischemică sau ateroscleroză cerebrală etc.

Supraîncărcarea cu fier se produce numai în condițiile în care se abuzează de perfuzii cu sânge. Astfel, hemosideroza apare atunci când se efectuează mai mult de 1—4 perfuzii pe lună. Ele suprimă eritropoieza și încarcă depozitele de fier (220 mg fier/perfuzie).

S-a constatat că hematocritul este mai mic la bolnavii la care se efectuează perfuzii de sânge repetate decât la cei la care se face o terapie marțială prelungită și în doze corecte.

B. *Scurtarea duratei de viață a hematiilor* la bolnavii cu IRC este o realitate, demonstrată prin numeroase argumente, dintre care menționăm:

a) perfuzia de sânge la un renal cronic este urmată de o deglobulinizare rapidă, cu diminuarea simultană a masei globulare;

b) necropsiile sau examenele histopatologice evidențiază un grad de hemosideroză a organelor bogate în SRH, îndeosebi a splinei;

c) studiul duratei de viață a eritrocitelor marcate cu izotopi radioactivi (^{15}N , ^{59}Fe , ^{51}Cr) a arătat reducerea la 55 și 15 zile, față de normalul de 120 ± 20 zile.

Scurtarea duratei de viață a eritrocitelor se realizează prin multiple mecanisme, dintre care mai importante sînt:

1. *Acțiunea toxinelor uremice asupra eritrocitelor circulante.* Primele studii privind durata de viață a hematiilor în IRC au fost efectuate de către

Emerson și Burbowg (1940), iar Chaplin și Mollison (1953) au demonstrat scurtarea duratei de viață a hematiilor în funcție de gradul IRC. Prin dializă se prelungește durata vieții eritrocitelor, fără a se ajunge la normal, din cauza persistenței altor factori hemolizanți, chiar dacă au fost eliminați produșii toxici. Factorii răspunzători de scurtarea duratei de viață sînt acidoza, compușii fenolici și derivații de metilguanidină, care duc la modificări metabolice eritrocitare

Perfuzia eritrocitelor de la uremici la subiecții sănătoși duce la normalizarea duratei lor de viață și invers. Acest fapt constituie dovada acțiunii toxinelor uremice asupra hematiilor și pledează pentru mecanismul extracorpuscular al hemolizei.

În uremie, datorită toxinelor, se produce blocarea unor enzime care afectează glicoliza anaerobă, șuntul pentozic și sinteza de glutatión redus. Toate acestea au un efect negativ asupra pompei de Na^+/K^+ . Retenția de Na^+ în eritrocit cu pierderea extraeritroctară a K^+ , duce la modificarea raportului între volumul și suprafața eritroctară, cu consecințe asupra plasticității eritrocitare, care fac imposibilă trecerea lor prin porii membranelor capilare.

S-a demonstrat existența unei autohemolize *in vitro* a hematiilor uremice, care se corectează prin ser normal sau dializă.

Scurtarea vieții eritrocitelor a fost atribuită plasmiei, dar cercetarea anticorpilor antieritrocitari și a influenței ureei asupra fragilității eritrocitelor au rămas fără rezultate. Cu toate eforturile făcute, pînă în prezent nu s-a descoperit vreo substanță hemolizantă în plasma bolnavilor renali și nu s-a putut face nici o corelație între gradul retenției de uree, creatinină sau acid uric și deglobulinizare. Autogrefele de rinichi prelungesc durata de viață a eritrocitelor, sugerînd că în condițiile suferinței renale ar fi vorba de scă-

derea sau absența unui factor protector al deglobulinizării.

Recent, scurtarea duratei de viață a eritrocitelor a fost atribuită derivaților de guanidină (metilguanidina și acidul guanidinacetic), compușilor fenolici și acidozei. În mecanismul hemolizei trebuie reținute și modificările compoziției eritrocitelor.

2. *Deficitul de vitamina B₁₂ și acid folic. Vitamina B₁₂ (ciancobalamina)* este indispensabilă organismului. Un regim alimentar normal aduce organismului 10-30 γ vitamină B₁₂, din care se absoarbe numai 1-5 γ , restul eliminându-se prin fecale. În condițiile administrării orale de vitamină B₁₂ în cantități mari, se absoarbe prin difuziune pasivă 1% din doza administrată.

Prin metodele biologice și radioizotopice s-a arătat că ciancobalamina normală este cuprinsă între 200-900 γ /ml, iar când scade sub 100 γ /ml apar modificări citologice.

Depozitele de vitamină B₁₂ conțin 2 000-5 000 γ , care sînt suficiente pentru a preveni apariția de modificări citologice timp de 3-5 ani în absența aportului. Locul principal de depozitare îl constituie ficatul, urmat de rinichi și mușchi.

Eliminarea globală zilnică de vitamină B₁₂ este de 2,5 γ , din care 0,25 γ se elimină prin urină, iar restul prin secreții digestive, descuamări epiteliale etc.

Vitamina B₁₂ joacă rol de coenzimă, realizînd transportul de hidrogen intermolecular (reacție de reducere), intramolecular (reacție de izomerizare) și transportul unei grupări metil (reacție de metilare). La om a fost demonstrată numai reacția de izomerizare a metilmalonil-CoA în succinil-CoA în cadrul metabolismului acidului propionic, explicînd eliminarea urinară crescută de acid metilmalonic în deficitul de vitamină B₁₂.

În IRC s-a demonstrat existența unui ciclu enterohepatic al vitaminei

B₁₂, 3/4 din vitamina excretată biliar se reabsoarbe. La bolnavii renali cronici concentrația plasmatică a vitaminei B₁₂ este diminuată datorită scăderii absorbției intestinale de vitamină B₁₂, iar la cei dializați și a pierderilor în baia de dializă prin membranele semipermeabile.

Deficitul de vitamină B₁₂ determină megaloblastoză medulară, din cauza deficitului sintezei ADN. În final, se ajunge la un asincronism de maturatie nucleocitoplasmatic eritroblastic; nucleul rămîne mare, „tînăr“, în timp ce citoplasma este maturizată. De aici, o hematopoieză inefficientă și apariția de macrocite în singele periferic. La renalii cronici macrocitoza presupune scăderea cu 1/2-1/3 a duratei de viață a eritrocitelor.

Acidul folic (pteroilmonoglutamic) se găsește sub formă de poliglutamat în alimente, în special în conopidă, spanac, salată, pepene, ciuperci, ficat și rinichi. Întrucît organismul uman nu poate sintetiza folații este dependent de aportul alimentar, care este de 50-100 γ /zi. La nivelul intestinului, poliglutamații sînt deconjuțați de către enzime specifice și transformați în forme active, absorbabile și utilizabile.

Concentrația serică a folaților este de 6-12 γ /ml. Locul principal de depozit al folatului este ficatul, rezervele ajungînd 3-5 luni în absența aportului. Excreția folaților se face în special prin rinichi și este de aproximativ 40 γ /zi.

Acidul folic are tot rol de coenzimă, dar pentru a fi activ el este redus de către dehidrofolatreductază în acid tetrahidrofolic (FH₄). Acțiunea de coenzimă presupune transferul unor radicali de „carbon activ“ (formil-CHO, metenil-HC, metilen-CH₂, metil-CH₃, hidroximetil-H₂C-OH) și sinteza bazelor aminice purinice și pirimidinice. În IRC scăderea folaților serici este datorată lipsei de activare a acidului folic și la cei dializați și pierderilor de acid folic

în baie de dializă, din cauza carenței de fier și vitamină B₁₂.

Carența de acid folic contribuie la megaloblastoza renalilor cronici, precum și la accentuarea hemolizei.

3. *Hemoliza microangiopatică* apare ca o consecință a fragmentării mecanice a eritrocitelor. Schwartz și Motto (1949) au descris primii eritrocite zdrențuite, numite celule „burr“ la bolnavii cu uremie și neoplasm gastric, iar Monros și Strauss (1953) găsesc eritrocite fragmentate în purpura trombocitopenică trombohemolitică (PTT), explicată prin fragmentarea eritrocitelor în vasele mici alterate.

Brain, Dacie și Hourithane (1962) preiau această concepție și introduc noțiunea de anemie hemolitică microangiopatică. La baza acesteia stă fragmentarea mecanică a eritrocitelor în toate circumstanțele patologice în care apar alterări ale microcirculației: uremie, dializă extracorporeală, neoplazii, PTT, coagulare intravasculară diseminată, disgravidie tardivă, proteze vasculare, hemangioame.

Deci, *primum movens* îl constituie alterarea vaselor microcirculației, locale sau generalizate, primitive sau secundare. Modificările vasculare primitive apar ca rezultat al acțiunii directe asupra vaselor mici (hipertensiune arterială malignă), în timp ce modificările vasculare secundare presupun că factorii etiologici (infecții, endotoxine, tromboplastină tisulară, complexe AG-AC) acționează indirect, prin intermediul coagulării intravasculare diseminate (CID).

Modificările de bază ale vaselor mici constau, pe de o parte în îngustarea lumenului iar, pe de altă parte, în depozitarea de fibrină pe pereții acestora, care devin astfel rugoși și constituie un obstacol pentru eritrocitele circulante. Lovirea eritrocitelor circulante de microtrombii parietali de fibrină, va fi urmată de ruperea, fragilizarea mecanică și reținerea de către SRH, sau secționarea lor de către

filamentele de fibrină asemănător unei „ghilotine“. Acest ultim fenomen, se petrece cu hematiile care au o anumită viteză de circulație.

Fragmentarea eritrocitelor duce la apariția a numeroase forme anormale, dintre care cele mai multe sînt „în coif“, microsferocite, eritrocite triunghiulare, eritrocite „în coajă de ou“ etc. Apariția acestor eritrocite anormale permite sechestrarea și liza lor în SRH sau la nivelul microcirculației alterate. Prin fragmentare eritrocitele eliberează în plasmă o parte din hemoglobină, material precoagulant și ADP, ceea ce duce la întreținerea procesului de agregare plachetară și depunere de fibrină. De aici rezultă că CID poate fi atât cauză cît și efect al fragmentării eritrocitelor.

Fragmentarea eritrocitelor are loc ori de cîte ori există depozite intravasculare de fibrină. Microscopia electronică și metodele de imunofluorescență au evidențiat prezența de fibrină, fibrinogen sau material fibrinoid la nivelul vaselor și capilarelor glomerulare în foarte multe nefropatii. Aceasta explică prezența acestui fenomen în orice glomerulopatie, cu sau fără insuficiență renală (glomerulonefrite, sindrom nefrotic, nefropatii din bolile de collagen, nefroangioscleroză malignă, nefropatia gravidică, rinichiul de rejet etc.). În hipertensiunea arterială malignă, prezența leziunilor vasculare renale de necroză fibrinoidă și proliferarea endotelială reprezintă cauza excluderii funcționale a glomerulilor, cu apariția insuficienței renale. Aceste leziuni, care apar secundar fenomenului de coagulare intravasculară din rinichi și apariției de trombi, întretin și malignizează hipertensiunea arterială și antrenează secundar anemia hemolitică microangiopatică.

Coagularea intravasculară renală se întîlnește și în PTT, necroza corticală acută, disgravidia preeclamptică, în care apare secundar și anemie hemolitică microangiopatică.

În anemia hemolitică microangiopatică există un consum crescut de fibrinogen în procesele de coagulare intravasculară și cu toate acestea fibrinogenemia este în limite normale, ceea ce demonstrează capacitatea de sinteză crescută a ficatului.

La bolnavii dializați cronic, protezați vascular sau binefrectomizați în anemia hemolitică microangiopatică nu există un consum crescut de fibrinogen și deci nu sînt crescuți nici produșii de degradare a fibrinei (PDF).

Anemia hemolitică microangiopatică este un sindrom care apare secundar unei boli generale sau locale cunoscute, în care există un proces de coagulare intravasculară localizat în rinichi și poate fi recunoscut doar pe baza unor investigații precise, orientate în acest sens. Diagnosticul acestei complicații se bazează pe următoarele elemente:

- prezența leziunilor vaselor mici la biopsia renală sau examenul fundului de ochi;
- anemie normocromă cu eritrocite fragmentate, peste 1%, eritrocite „în coif”, sferocite;
- scăderea duratei de viață a eritrocitelor marcate cu ^{51}Cr ;
- reticulocitoză (dacă măduva osoasă nu este deprimată)
- evidențierea produșilor de degradare a fibrinei;
- creșterea bilirubinei indirecte și a urobilinogenului;
- testul Coombs negativ;
- leucocitoză (difícil de interpretat în IRC)
- trombocitopenie prin consum;
- consum crescut al factorilor coagulării V, VIII, IX, XI;
- teste de fibrinoliză normale;
- catabolism crescut al fibrinogenului (evidențiat prin marcarea cu ^{131}I).

Transportul de oxigen și curba de disociere a oxihemoglobinei în anemia renală. Orice anemie scade capacitatea singelui de a transporta oxigenul spre țesuturi, determinînd hipoxie tisulară.

Odată apărută, aceasta pune în joc mecanisme compensatorii: respiratorii (hiperventilație), cardiace (creșterea minut-volumului) și periferice (scăderea afinității pentru oxigen a hemoglobinei și deci eliberarea acestuia mai ușor ȧesuturilor). În plus, în anemia renală crește secreția de eritropoietină extrarenală.

În anemia renală, ca în orice altă anemie, disocierea oxihemoglobinei crește (deviere la dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei), în scopul ameliorării hipoxiei tisulare. Cum în uremie există acidoză metabolică, creșterea cedării oxigenului oxihemoglobinei la nivelul țesuturilor a fost atribuită fenomenului Bohr. Ca urmare a acidozei și a creșterii capacității de cedare a O_2 la nivel tisular, un renal cronic cu hemoglobină de 3% poate supraviețui fără acuze subiective. Corectarea izolată, bruscă, a acidozei, fără a corecta și anemia, poate antrena fenomene de hipoxie tisulară (în special cerebrală și coronariană), datorită anulării efectului favorabil al fenomenului Bohr.

Devierea spre dreapta și aplatizarea curbei de disociere a oxihemoglobinei au fost demonstrate la bolnavii dializați cronic în condiții de pH normal, dovadă că devierea curbei nu se datorează efectului Bohr (acidozei), ci creșterii cantității de 2,3-difosfoglicerat (2,3-DPG) din hematii, datorită retenției de fosfați în ser și hipoxiei tisulare. Molecula de 2,3-DPG pătrunde între cei 4 monomeri de hemoglobină și determină fixarea mai labilă a oxigenului și cedarea mai rapidă la nivel tisular pînă la desaturarea totală. Iată de ce hipoxia tisulară nu este așa de importantă în raport cu gradul anemiei.

Din datele prezentate mai sus privind afinitatea pentru oxigen a hemoglobinei în uremie, rezultă unele concluzii terapeutice de importanță foarte mare și anume că reducerea bruscă a fosfatemiei, corectarea rapidă a acidozei

sau transfuzia de sînge vechi (stocarea scade profund conținutul în 2,3-DPG al eritrocitelor) pot diminua oxigenarea tisulară la valori critice cu consecințe fatale.

Anemia renală concură, alături de vasoconstricție și depozitarea cromogenilor în plexurile vasculare subdermice, la producerea unei palori teroase, caracteristică suferințelor renale cronice. În general, anemia este bine suportată datorită acidozei metabolice, care evoluează paralel și care favorizează intervenția fenomenului Bohr.

Tegumentele sînt uscate, cu descumări furfuracei, datorită tulburărilor în regenerarea epidermului prin hipoxia tisulară cronică. Pe parcursul evoluției, anemia antrenează astenie fizică și psihică, amețeli, cefalee, tulburări de vedere, dureri anginoase etc., care se intrică cu celelalte manifestări ale IRC. În orice caz, anemia renală poate fi influențată în evoluție de mulți factori, care acționează prin mecanisme variabile. La bolnavii dializați anemia se agravează consecutiv intervenției unor mulți factori, unii constanți, alții posibili (tabelul XIX).

TABELUL XIX

FACTORI AGRAVANȚI AI ANEMIEI RENALE LA DIALIZAȚII CRONIC

| | |
|------------------|-------------------------------|
| <i>Constanți</i> | — Reziduu în aparat |
| | — Control biochimic periodic |
| | — Traumatizarea eritrocitelor |
| | x Septicemie |
| <i>Posibili</i> | x Infecția protezei vasculare |
| | x Febră subst. pirogene |
| | e Fenomen hemoragic |
| | e Ruptură membrană |
| | e Sîngerare fistulă |
| | e Distrugere șunt |
| | e Coagulare aparat |
| | x Sindrom de sotto dialisi |
| | + Nefrectomie bilaterală |
| | + Transfuzii repetate |
| | x HTA malignă |
| | x Hemoliză prin medicamente |
| | Restricție dietetică |

Legendă x — mecanism hemolitic
e — carență de fier
+ — deficit de eritropoietină

La factorii patogenici se adaugă și factori specifici bolii de fond care a determinat IRC:

— hemoptizii repetate în sindromul Goodpasture, datorită lezării membranei bazale alveolare;

— hemoragii intestinale, cutanate, articulare din nefropatia glomerulară a purperei reumatoide;

— hemoliză autoimună în nefropatia lupică, la care se adaugă distrugerea mecanică a eritrocitelor datorită angeitei lupice. Acest mecanism este valabil și în sindromul hemolitic uremic și în PTT;

— infiltrare plasmocitară a măduvei osoase în nefropatia mielomatoasă etc.;

— dislocarea măduvei osoase prin țesut fibros în caz de hiperparatiroidism (osteita fibroasă).

Anemia renală are deci o patogenie complexă la care concură mai mulți factori (fig. 68).

Hemodializa cronică duce la remiterea uremiei și implicit la creșterea duratei medii de viață a eritrocitelor, reducerea diatezei hemoragice și creșterea sensibilității măduvei osoase la eritropoietină. În schimb, pierderile de sînge generate de dializă și de controalele biologice repetate sînt factori de agravare a anemiei. În etapa actuală, singurul remediu eficace al anemiei renale îl constituie transplantul renal.

Policitemia de origine renală

Policitemia de origine renală apare des în tumorile renale (0,8-4,9%), dar și în alte afecțiuni renale, cum ar fi: polichistoza renală, hidronefroza și tuberculoza renală. Dintre tumorile renale menționăm: chisturile heman-gioblastice, sarcomul renal, metastazele carcinomatoase etc. Nu se cunoaște mecanismul policitemiei, dar este posibil ca tumoarea renală să stimuleze producția de eritropoietină. Ab-

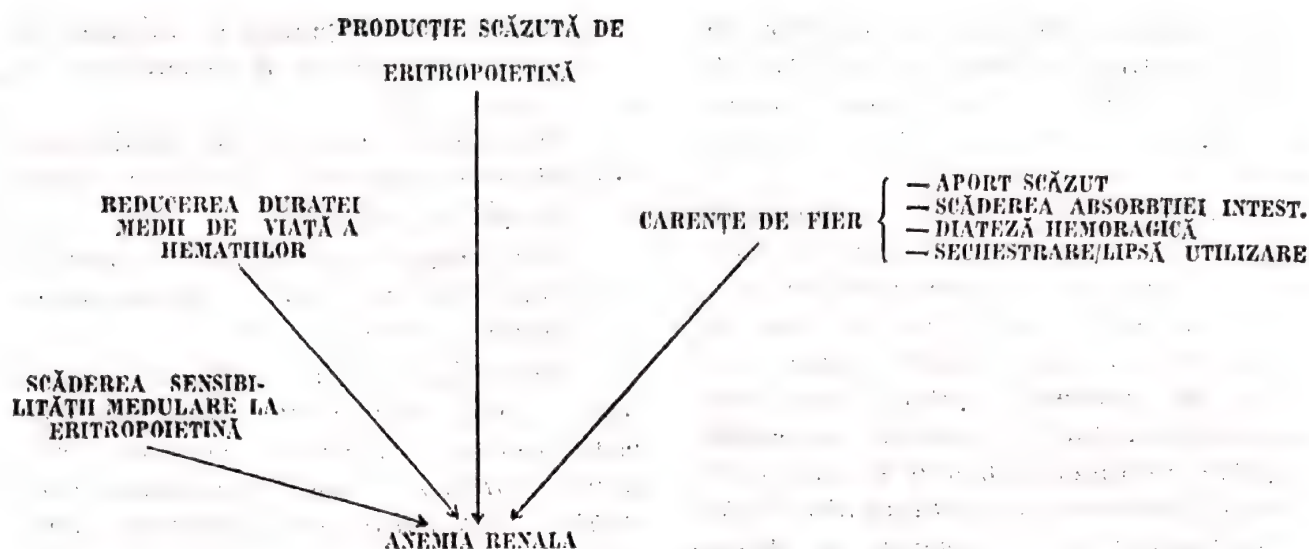


Fig. 68 — Patogenia anemiei renale.

ția tumorii renale sau tratarea celorlalte afecțiuni amintite duce la revenirea la normal a numărului de eritrocite după interale variabile de timp.

Tulburările hemoragipare

În IRC poate să apară un sindrom hemoragipar cu patogenie mixtă (trombocitopenie + coagulopatie + vasopatie), elementul dominant constituindu-l factorul trombocitar. Nu există vreo corelație între gradul retenției azotate și intensitatea diatezei hemoragice. Mulți autori atribuie tulburările hemoragipare din IRC acidului guanidinsuccinic și acizilor fenolici.

Numărul de trombocite în sângele periferic la renalii cronici este normal sau ușor scăzut, trombopeniile importante fiind consecința altor factori intercurenți. Deși numeric normale, trombocitele sunt caracterizate la cei cu IRC prin scăderea formării sau eliberării factorilor III și IV trombocitari, tulburări care explică scăderea adezivității — agregabilității trombocitare. Timpul de sîngerare este prelungit, consumul protrombinei modificat. În plus, s-au găsit valori crescute ale factorilor I și VIII ai coagulării și scăderi ale factorilor V și VII. Aceste modificări izolate nu determină sindromul

hemoragipar, ci doar în asocieră cu creșterea permeabilității sau a fragilității vasculare produsă de toxinele uremice. În cazul instituirii hemodializei cronice, factorilor patogenici menționați li se pot adăuga și alții, cum ar fi: heparinizarea, lezarea traumatică a trombocitelor, dializarea sau absorbția anumitor substanțe de coagulare pe membrana de dializă etc.

Manifestările clinice ale sindromului hemoragipar sînt variabile și de intensități diferite: eschimoze, epistaxis, hemoragii profuze digestive, hemoragii în seroase (meninge, pleură, pericard etc.).

În concluzie, sindromul hemoragipar din IRC se datorează mai multor factori:

- scăderea numărului dar, mai ales, a calității trombocitelor;
- diminuarea unor factori plasmatici ai coagulării, îndeosebi ai complexului protrombolic;
- creșterea fragilității capilare obiectivizată prin testul garoului pozitiv.

La bolnavii dializați există uneori hipercoagulabilitate, datorită mai multor factori: hiperlipoproteinemie, rebound-ul postheparinic, încetinirea fluxului sanguin datorită hipertensiunii

arteriale postdializă, creșterea numărului fracțiunilor rezultate din fibrinoliză. Lurie și Denson au pus în evidență un factor plasmatic care rămâne pe membrana de dializă și care face singele extracorporeal hipercoagulabil.

Importanța practică a cunoașterii acestui aspect rezidă în stabilirea cauzei trombozei șunturilor:

- a) agregarea trombocitelor;
- b) deficitul factorilor plasmatici ai coagulării.

VI. Tulburările cardiovasculare

Ca o consecință a multiplelor dezordini biochimice, hematologice și mai ales a modificării funcției endocrine a rinichiului, în IRC apar numeroase tulburări cardiovasculare, legate fie de insuficiența renală, fie de prezența hipertensiunii arteriale existente în cursul bolii renale respective. Dintre tulburările cardiovasculare cele mai importante sînt:

1. Hipertensiunea arterială (HTA)

Pe măsura progresiunii IRC, incidența HTA crește, fiind prezentă la 80% din bolnavii cu IRC al căror *clearance* la creatinină este sub 10 ml/min. Dozarea reninei plasmatice a arătat valori crescute la 35% din bolnavii cu glomerulonefrită și numai în 8% din cei cu pielonefrită. Bolnavii cu IRC care au valori tensionale normale sau scăzute sînt purtători ai unei nefropatii interstițiale sau obstructive. La aceștia, leziunile tubulare sînt dominante și are loc o pierdere de sare.

Studiul patogeniei HTA din IRC a dus la identificarea a două forme:

a) HTA hipervolemica („volum dependentă”) datorită tulburării bilanțului sodiului și al apei, avînd o frecvență de 85—90% și răspunzînd la terapia prin hemodializă. Acest tip de HTA apare ca o consecință a unui bilanț sodic și hidric pozitiv, datorat

fie regimului dietetic hipersodat, fie incapacității rinichiului de a elimina sodiul și apa. Inițial, apar creșteri ale greutății corporale, ale volumului lichidian extracelular, inclusiv a celui sanguin, ale cantității totale de sodiu, pentru ca în final să apară insuficiența cardiacă. La acești bolnavi minut-volumul cardiac este crescut, renina este normală, la fel și rezistența periferică.

b) HTA normovolemica („renin dependentă”) are frecvența de 10—15% și este caracterizată prin scăderea sodiului plasmatic, a sodiului de schimb, a volumului sanguin și, în general, a volumului extracelular. În schimb, renina, angiotensina, aldosteronul plasmatic și rezistența periferică sînt crescute. Presiunea sistolică și diastolică sînt crescute în clinostatism, pentru ca în ortostatism să apară o hipotensiune marcată. Hemodializa cu ultrafiltrare crescută nu corectează presiunea arterială chiar cînd se ajunge la „greutatea ideală”. Este semnificativ faptul că orice modificare a spațiului lichidian extracelular, mai ales prin ultrafiltrare, provoacă hipotensiune importantă, mai ales la persoanele tratate cu antihipertensive în doze mari. Bolnavii cu acest tip de HTA prezintă des simptome cerebrovasculare trecătoare, cu tulburări de vedere, sîngerări retiniene, amauroză, crize grave de HTA cu tulburări de cunoștință etc. De asemenea, găsim la acești bolnavi anorexie, apatie și sete intensă. De multe ori, această HTA îmbracă aspectul malign.

Medicația hipotensivă în doze foarte mari și ultrafiltrările forțate repetate pot determina hipotensiuni grave, pasagere, cu consecințe dezastruoase. Singura măsură terapeutică eficientă o constituie binefrectomia. La 90% din bolnavi, tensiunea arterială se normalizează imediat postoperator sau la cîteva săptămîni. La acești bolnavi se constată scăderea mai pronunțată a aldosteronului plasmatic decît a reni-

nei, în schimb, se înregistrează o creștere a natremiei datorită probabil descărcării Na^+ din celule. Creșterea concentrației sodiului în peretele vascular, mai ales în celula musculară, duce la creșterea sensibilității acesteia la angiotensină.

Din cele de mai sus rezultă că geneza HTA din IRC nu este unitară. La producerea ei, stă interacțiunea dintre renină, aldosteron și modificările electrolitice. În IRC relația dintre sodiu, renină și presiunea arterială poate fi perturbată, astfel încât răspunsul reninei la supraîncărcarea sau depleția volumului extracelular poate fi scăzut. Unii cercetători au găsit la uremicii hipertensivi reninemia și angiotensinemia crescute comparativ cu volumul plasmatic și sodiul de schimb. În ultimul timp, au fost evidențiați antagoniști ai angiotensinei, ceea ce complică oarecum problema. De asemenea, nu trebuie omis rolul catecolaminei în geneza HTA din IRC, mai ales că nivelul acestora crește odată cu agravarea IRC.

2. Pericardita

Pericardita, descrisă de Bright în anul 1827 și considerată drept „clopotul de moarte” al uremicilor, a fost pusă pe seama IRC de către Treube. Ea apare de regulă în faze mai avansate ale IRC, este o pericardită uscată, exprimată prin dureri sau opresiune precordială, frecătură pericardică perceptibilă la palpare, dar și la auscultație, mai ales la bază sau pe toată aria cardiacă. Uneori, poate să apară un discret epanșament serofibrinos pericardiac, foarte bogat în fibrină și uree și care nu poate fi evidențiat nici clinic și nici radiologic. Foarte rar, exsudatul pericardic este hemoragic.

Patogenia pericarditei uremice a fost interpretată diferit, emițându-se

numeroase ipoteze, dintre care menționăm:

a) teoria toxică consideră că pericardita este o consecință a hiperazotemiei, întrucât apare frecvent când ureea sanguină depășește 250–300 mg/100 ml. Dar s-au observat pericardite și la niveluri inferioare ale ureei sanguine (sub 100 mg/100 ml), precum și persistența sau apariția de pericardite în condițiile hemodializei iterative. În plus, experimental, injecția intrapericardică de uree nu provoacă leziuni inflamatorii ale acestei seroase;

b) Widal și Weil puneau apariția pericarditei pe seama unor cauze mecanice: supraîncărcarea hidrică și hipertrofia cardiacă, care ar duce la „surmenarea sinovialei cordului”;

c) teoria infecțioasă se sprijină pe faptul că în unele cazuri s-au putut identifica germeni în exsudatul pericardic sau exsudatul avea caracter purulent. Această ipoteză este susținută în special de Merrill, fără a putea fi demonstrată în toate cazurile;

d) pericardita uremică ar apare ca o reacție secundară a unei miocardite uremice subiacente, similar pericarditei din infarctul miocardic. Dar această ipoteză nu poate fi reținută întrucât leziunile miocardice sînt nespecifice, se pot întinde la întregul miocard fără a se limita la stratul epicardic și de multe ori sînt absente;

e) teoria dismetabolică consideră că pericardita apare ca o consecință a unei suferințe celulare generată de modificările electrolitice intra- și extracelulare (mai ales potasice) și de tulburările bioelectrice consecutive. Această ipoteză necesită însă verificări în viitor.

Un aspect foarte important al manifestărilor cardiace îl constituie *suferința miocardică*, apărută și în afara hipertensiunii arteriale, ca rezultat al tulburării homeostaziei electrolitice și în special a K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , precum și a tulburării echilibrului acido-bazic. Alteori, există suferință miocardică fără a putea găsi tulburările mențio-

nate, în asemenea situație fiind vorba de tulburări metabolice generale cu răsunet asupra miocardului. Oricum, suferința miocardică, chiar dacă nu se însoțește de manifestări clinice, este evidențiată prin trasee ECG. Semnificativ este faptul că de cele mai multe ori se asistă la ameliorări pînă la reveniri la normal ale traseelor electrice sub terapie cu rinichi artificial.

Ca expresie a suferinței miocardice scade forța de contracție miocardică, ceea ce duce la asurzirea zgomotelor, puls mic, evoluind pînă la apariția unei insuficiențe cardiace energodinamice (zgomotul al II-lea precede unda T — Hegglin). Alteori, poate să apară edem pulmonar acut sau chiar insuficiență cardiacă globală. În orice caz, la originea suferinței miocardice stau hipertensiunea arterială și tulburările hidro-electrolitice, tulburări frecvente în IRC.

Interesant de cercetat este fundul de ochi (FO), care prezintă modificările ce evoluează în 4 stadii:

— Stadiul I: artere pline cu reflexe aurii — artere în „sîrmă de cupru” —, vene pline, unele în tirbușon, se încrucișează cu arterele, dînd impresia strangulării (semnul Gunn-Salus).

— Stadiul II: arterele își pierd transparența și conturul regulat, datorită unor îngroșări parietale, apar focare degenerative, mici hemoragii, uneori tromboze ale venei centrale a retinei. Stadiul I și al II-lea reprezintă, de fapt, un FO hipertensiv.

— Stadiul III: retinită angiospastică, arterele apar înguste, cu reflexe lucioase, arteriole foarte strîmtate, există fenomenul încrucișării, papile hiperemice cu limite nucleare, edem al papilei, apar fine hemoragii și focare degenerative.

— Stadiul IV: arterele sînt foarte îngustate cu reflexe lucioase, artere în „sîrmă de argint”, cu calibru variabil, vene și venule îngustate, alteori, hemo-

ragii papilare, edem peripapilar, multe focare de degenerescență albicioasă sub forma unor „stropi de var”.

VII. Tulburările metabolismului intermediar

În IRC există tulburări semnificative ale metabolismului intermediar, explicînd unele din manifestările clinice ale acesteia.

1. Tulburările metabolismului lipidic

Studiul metabolismului lipidic la bolnavii cu IRC nedializați a pus în evidență frecvent creșterea trigliceridelor și a pre- β -lipoproteinelor (hiperlipoproteinemie tip IV). În general, trigliceridele înregistrează valori medii de 275—300 mg/100 ml, iar colesterolul și fosfolipidele au fost găsite normale.

Creșterea izolată a trigliceridelor și a lipoproteinelor cu densitate mică se explică prin tulburări de aport, transport, sinteză și catabolism.

a) Dieta bogată în grăsimi libere și glucide, care se dă obișnuit bolnavilor renali cronici pentru acoperirea nevoilor calorice, poate contribui la producerea hipertrigliceridemiei;

b) Transportul trigliceridelor se efectuează cu ajutorul proteinelor sintetizate de ficat, iar în condițiile în care, datorită sintezei în exces a acestora, se ajunge la epuizarea hepatocitului, se înțelege că apare hipertrigliceridemia.

c) Sinteza hepatică crescută reprezintă elementul hotărîtor al creșterii trigliceridelor. Aceasta se explică prin creșterea insulinemiei bazale și a STH, acumularea unor metaboliți ai triptofanului, a unor aminoacizi cetoformatori precum și a metilguanidinei.

d) Scăderea lipoproteinlipasei, mai ales la bolnavii cu anemie severă, concură la producerea hipertrigliceridemiei. În prezent, nu se cunoaște în ce stadiu al IRC apare hipertrigliceridemia și nici nu a fost pusă în evidență o

anumită cauză de alterare renală care să fie răspunzătoare de tulburările lipidice respective.

La bolnavii cu IRC dializați regimul dietetic bogat în glucide și fără grăsimi nu determină creșterea trigliceridelor, în schimb, regimul hipocaloric și sărac în glucide normalizează profilul lipidic. Mai mult, s-a observat că LDL și VLDL au o mobilitate electroforetică anormală datorită conținutului lor crescut în trigliceride. Datorită acestor fapte, mulți autori reclasează hiperlipoproteinemia dializaților în tipul III Fredrickson. (fig. 69).

Heparinizarea din cursul dializei, crește catabolismul VLDL, scăzând astfel temporar trigliceridele. La acești bolnavi, testosteronul și fluoximetholonul provoacă creșterea trigliceridelor, în timp ce la bolnavii cu IRC nedializați noretandrolonul determină scăderea lor. În lumina acestor date se va manifesta prudență față de regimurile hiper-calorice și administrarea abuzivă de androgeni la bolnavii dializați.

Prezența tulburărilor lipidice explică incidența crescută a leziunilor de ateroscleroză precoce la renalii cronici și mai ales la cei dializați. S-a constatat că dializarea bolnavilor sub 25 de ani are riscuri mai mici privind ateroscleroza. Indiferent de vîrstă, după 10 ani de dializă s-a constatat că mortalitatea este peste 50%, datorită infarctului miocardic, accidentelor vasculo-cerebrale și insuficienței cardiace.

Dealtfel, risc cardiovascular există și la bolnavii transplantați renal. La aceștia, s-au găsit creșteri ale valorilor colesterolului și β -lipoproteinelor (tip II Fredrickson). Este cunoscut faptul că la populația normală, factorii de risc cardiovasculari sînt considerați: hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, intoleranța la glucide și fumatul. Comparativ cu aceștia, la bolnavii cu IRC se pot reține ca factori de risc cardiovascular următorii: hipertensiunea arterială, hi-

peruricemia, calcificările vasculare date de hiperparatiroidism, intoleranța la glucide și hiperlipoproteinemia. Nu se știe însă dacă ateroscleroza precoce este mai frecventă la bolnavii cu IRC comparativ cu restul bolnavilor.

2. Tulburările metabolismului glucidic

Tulburările metabolismului glucidic apar la 55—50% din bolnavii cu IRC nedializați, se datorează toxinelor uremice și constau în tulburări de utilizare a glucozei de către țesuturile periferice, tulburări ale glucogenogenezei hepatice și creșteri ale insulinemiei. Glicemia *à jeun* este normală, în schimb, toleranța la glucoză este scăzută, acizii grași liberi (crescuți în diabet) sînt normali, captarea glucozei în timpul perfuziei cu insulină exogenă este întîrziată și scăzută. Aceleași tulburări apar după tolbutamidă, în ciuda insulinemiei crescute. Creșterea insulinemiei se explică prin:

- activarea celulelor β -pancreatice, datorită deficitului de utilizare periferică a glucozei;

- scăderea pierderilor urinare și a catabolismului insulinei la nivelul nefrocitelor proximale, datorită reducerii masei parenchimului renal, cunoscut fiind rolul rinichiului în metabolizarea insulinei;

- lipsa de utilizare periferică a insulinei.

Creșterea insulinemiei explică îmbunătățirea metabolismului glucidic la diabeticii care fac IRC, precum și reducerea nevoilor de insulină exogenă pe măsura progresiunii nefropatiei diabetice. Cu toată creșterea insulinemiei, toleranța la glucide este scăzută la bolnavii cu IRC, ceea ce demonstrează rezistența la insulină. Pentru aceasta au fost incriminate mai multe mecanisme posibile:

- secreție de insulină alterată;
- existența unui antagonist hormonal circulant al insulinei;

— alterarea metabolismului celular datorită toxinelor uremice.

Cu toate acestea nu se știe dacă secreția de insulină este tulburată

în uremie, pentru că este dificil de stabilit dacă modificările insulinei plasmatice reflectă secreția, distribuția, excreția sau catabolismul insulinei.

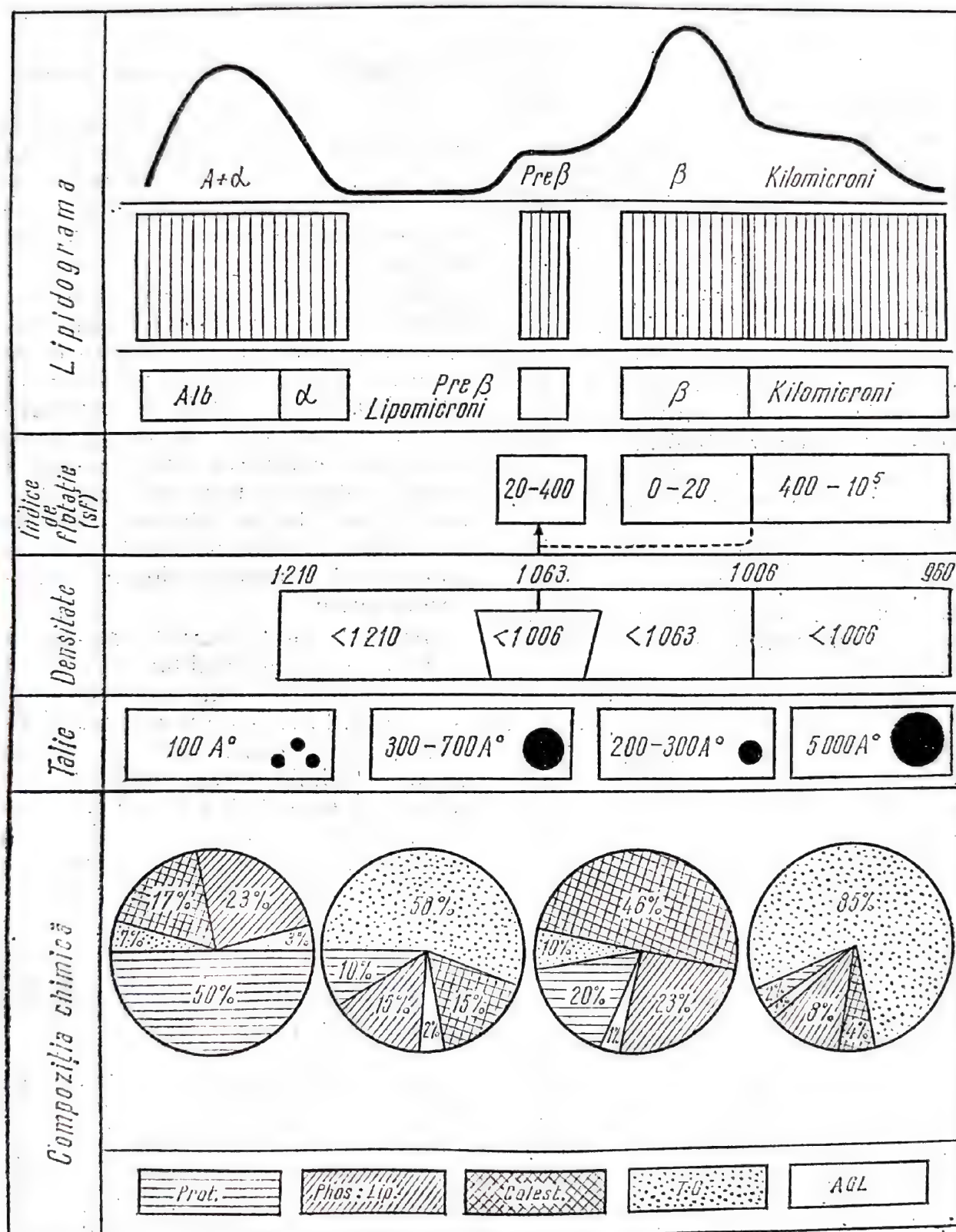


Fig. 69 — Clasificarea lipoproteinelor (după Brochier, M. și Raynaud, Ph.).

Unii autori au susținut că ar fi tulburată eliberarea insulinei, datorită deficitului intracelular de potasiu, magneziu sau malnutriției.

Concentrația *à jeun* a STH este crescută în IRC și crește după perfuzia de glucoză, fără a exista vreo corelație între intoleranța la glucoză și concentrația plasmatică a STH. După instituirea hemodializei nu se schimbă răspunsul STH la glucoză.

Hemodializa permite a se face diagnosticul diferențial între un diabet zaharat adevărat și intoleranța glucidică din uremie. În general, în aproximativ două săptămâni hemodializa normalizează intoleranța glucidică din uremie, în timp ce pe cea din diabetul zaharat adevărat nu o poate readuce la valori normale. În cazul în care se face dializa cu un dializant care conține 200—400 mg glucoză/100 ml nu există pericolul comei hiperosmolare, ci glicemia se ridică puțin în timpul dializei (de la 90 la 140 mg/100 ml). Apariția unui diabet zaharat la un bolnav dializat iterativ se tratează cu antidiabetice orale. În cazul în care era vorba însă de un diabet zaharat anterior insulinodependent se va continua terapia insulinică după prealabilă dozare. O mare prudență se cere la bolnavii binefrectomizați care prezintă o sensibilitate crescută la insulină și la care dozele mici pot provoca hipoglicemii semnificative.

La bolnavii cu IRC s-au găsit *à jeun*, prin metode radioimunologice, creșteri ale glucagonului, care nu explică însă intoleranța la glucide, întrucât aceasta se ameliorează după începerea hemodializei, în timp ce glucagonul plasmatic rămâne ridicat. Cauzele creșterii glucagonului nu se cunosc, dar s-a sugerat că rinichiul normal ar avea un rol important în degradarea glucagonului. La 48 de ore după transplantarea renală valorile glucagonului revin la normal.

În IRC pot să apară crize de hipoglicemie, în special la bolnavii diabetici

tratați cu insulină sau sulfamide anti-diabetice. Acest fapt se explică prin scăderea excreției și catabolizării insulinei de către rinichi, dar este posibil să intervină și scăderea gluconeogenezei din proteine, fapt demonstrat în IRC.

3. Tulburările metabolismului protidic.

Este cunoscut faptul că uremicii pot rămâne într-un echilibru azotat chiar cu aporturi foarte reduse de proteine. Pentru aceasta este nevoie însă de un aport adecvat de aminoacizi esențiali.

La bolnavii dializați iterativ, se produce o pierdere de aminoacizi sau proteine în baia de dializă, ceea ce poate favoriza carențe de proteine. Mai mult nu există numai deficite cantitative, ci se pare că se produc și unele modificări calitative ale proteinelor serice, evidențiate prin alterarea legăturilor cu diferite substanțe. Pentru evidențierea deficitului proteic se va folosi drept parametru dozarea transferinei serice.

Dintre toate tulburările metabolismului protidic, cea mai bine cunoscută este pierderea de aminoacizi esențiali. Se pare că histidina este cea mai deficitară, motiv pentru care în ultima vreme se administrează zilnic în unele centre de hemodializă. Oricum corectarea deficitului protidic la dializații cronice se realizează prin administrarea zilnică a 1 g proteine/kg corp.

C. Fiziopatologia manifestărilor clinice ale IRC

Parte din manifestările clinice ale IRC au fost prezentate anterior odată cu trecerea în revistă a stadiilor evolutive și a marilor sindroame existente în IRC. În cele ce urmează, vom expune fiziopatologia semnelor și simptomelor digestive, nervoase, respiratorii, cutanate și generale.

I. Manifestările digestive

Manifestările digestive pot fi raportate la diferite segmente ale tubului digestiv.

1. Bucale: gust rău sau amar în gură, halenă fetidă amoniacală, jenă în masticatie și deglutiție, uscăciunea mucoasei buco-faringiene, limbă uscată, păstoasă, cu depozit brun-negricios și marginile roșii, căpătînd aspectul de limbă prăjită „de papagal” (limbă uremică). Limba poate fi lucioasă, lăcuită, roșie intens, depapilată pe margini, iar mucoasa bucală să prezinte ulceratii sîngerînde și dureroase. Poate să apară stomatită, parotidită uni- sau bilaterală, cu incidență relativ crescută în faza terminală a IRC. Examele bacteriologice și puncțiile glandei parotide au demonstrat originea infecțioasă a parotiditei.

2. Gastrice: inapetența, la început selectivă pentru carne și pește, devine rapid o adevărată anorexie, însoțindu-se de greutate epigastrică, grețuri, vărsături repetate de suc gastric, alimente, bilă și uneori sînge. Vărsăturile apar ulterior spontan fără eforturi, uneori fără greață mai ales dimineața după prima înghițitură, ușurează bolnavul și permit ulterior alimentația. Ele sînt uneori incoercibile, au miros amoniacal și sînt bogate în uree, NH_3 și creatinină. Pot să apară uneori hematemeze.

Substratul acestor tulburări gastrice îl formează gastrita uremică ulcerosă și intoxicația centrală nervoasă, uneori cu edem cerebral. În orice caz, pentru explicarea vărsăturilor merită reținute tulburările echilibrului hidro-elektrolitic. În clinică, vărsăturile apar ca o consecință a hipotoniei osmotice a plasmei produsă fie prin deperdiții saline, fie prin supraîncărcare hidrică, fie prin ambele mecanisme. Restricția hidrică și aportul salin duc la retrocedarea spectaculoasă a vărsăturilor.

Dializații cronice prezintă în proporție de 75% hipersecreție și hiperaciditate gastrică, iar unii dintre ei fac ulcer gastric sau duodenal.

La baza hipersecreției și hiperacidității gastrice stau următoarele mecanisme:

— creșterea gastrinemiei, datorită lipsei de degradare a acesteia la nivelul rinichiului;

— creșterea gastrinemiei sub acțiunea stimulantă a Ca^{2+} plasmatic, mai ales în condițiile hiperparatiroidismului.

Unii autori însă nu au putut corela creșterea gastrinemiei cu hipersecreția și hiperaciditatea gastrică. Este posibil să fie o asociere fortuită.

3. Intestinale: scaune diareice, abundente, cu mult mucus și chiar striuri sanguinolente, bogate în NH_3 și corpi azotați. La baza acestor tulburări ar sta enterocolita uremică. O tulburare intestinală importantă o constituie balonarea abdominală, ca expresie a unui ileus paraltic: oprirea gazelor și a materiilor fecale, uneori colici abdominale, niveluri de lichid la radiografia abdominală. Dovada originii humorale (hipotonie osmotică, hipokaliemie?) o constituie retrocedarea ei după o ședință de hemodializă.

Din cele de mai sus rezultă că substratul tulburărilor digestive din IRC este constituit de stomatite, gastrite și enterocolita uremică.

Pentru explicarea fenomenelor digestive au fost enunțate multiple ipoteze. Inițial, totul a fost pus pe seama retenției azotate. Dar, s-a constatat că nu există o relație între nivelul retenției azotate și intensitatea manifestărilor digestive, există subiecți cu uree foarte crescută fără tulburări digestive și invers.

Unii autori consideră că fenomenele digestive apar ca o consecință a descompunerii ureei la nivelul tubului digestiv de către ureaze cu formarea de amoniac, care este iritant al mucoasei digestive. Uneori, amoniacul tam-

ponează aciditatea gastrică și determină mirosul „de urină” al pacientului și gustul particular în gură. Alți autori susțin că ureea ar forma cu amoniacul la nivelul tubului digestiv carbamatul de amoniu, care ar fi responsabil de leziunile iritative și necrotice ale mucoasei digestive. În sfârșit, alți autori pun tulburările digestive pe seama alterărilor hidro-electrolitice sau a guanidinei. Hemoragiile digestive au ca substrat ulceratiile de la nivelul mucoasei tubului digestiv fără a fi obligatorii tulburări ale crazei sanguine. Rareori, aceste ulceratii pot perfora ducând la peritonită. Examenenele endoscopice digestive au pus în evidență edemul mucoasei și submucoasei gastrice și intestinale cu hiperemie, hemoragii și necroze mucoase. În general, lipsesc infiltratele inflamatorii.

4. Pancreasul exocrin este afectat de către „toxinele uremice”, îndeosebi de metilguanidină, dar nu se găsesc întotdeauna leziuni de pancreatită. La bolnavii dializați cronic lipaza serică este crescută, iar amilaza din suc duodenal scăzută.

5. Ficatul poate fi coafectat în IRC, în sensul existenței unor leziuni distrofice. Este greu de spus dacă acestea sînt consecințe ale intoxicației uremice endogene sau apar secundar terapiei medicamentoase, regimului dietetic etc.

II. Tulburările nervoase

Tulburările nervoase sînt polimorfe și constau în:

1. Simptome neuromusculare, exprimate prin dureri și crampe musculare, care nu sînt altceva decît contracții clonico-tonice sau tetanice, localizate într-un mușchi sau la un grup de mușchi, mergînd pînă la fibrilație musculară — mioclonii. Cînd contracțiile musculare cuprind diafragma apare sughițul uremic. Contrac-

țiile musculare se datorează hipocalcemiei, dovada constituind-o retrocedarea lor la administrarea de calciu intravenos. Alții consideră că ele se datorează edemului și spasmelor cerebrale, realizînd uneori epilepsia renală, sau tulburării kaliemiei și presiunii osmotice eficace.

2. Polineuropatia periferică este o complicație relativ frecventă în IRC, depinzînd de durata uremiei și de restricția în proteine. Ea apare mai frecvent la următoarele categorii de bolnavi:

— bolnavii cu regim carentat în proteine;

— bolnavii dializați cronic, cu număr insuficient de ore de dializă pe săptămînă sau cu dialize ineficiente;

— bolnavii luați prea tardiv în programul de hemodializă periodică.

Debutează de regulă insidios și foarte rar în mod exploziv, sugerînd o atingere vasculară. În general, apare cînd creatininemia depășește 6—8 mg/100 ml. Polineuropatia este simetrică, senzitivo-motorie, cu evoluție progresivă, apărînd inițial la membrele inferioare. Se exprimă clinic prin dureri vii, impotență funcțională, tulburări trofice, tulburări ale sensibilității și reflectivității. Un semn clinic foarte precoce îl constituie paresteziile membrelor inferioare și îndeosebi senzație de tălpi care ard („*burning feet syndrome*”), sau „picioare neliniștite”. De asemenea, tot precoce este afectată sensibilitatea profundă care se verifică prin proba sensibilității la vibrații. Pierderea simțului vibrator reprezintă un mijloc simplu și sigur de a prezice instalarea neuropatiei. La aceste manifestări se adaugă treptat deficite motorii, cu slăbiciune musculară, mers stepat și apoi paralizii invalidante.

Polinevrita se poate extinde la membrele superioare și chiar la nivelul sistemului nervos vegetativ. Sînt ci-

tate cazuri de surzenie prin lezarea urechii interne.

Interesant este și faptul că poate să apară „flapping tremor” (întilnit și în insuficiența hepatică și intoxicația cu CO).

Un test obiectiv și precoce de evidențiere a neuropatiei periferice îl constituie scăderea vitezei de conducere a influxului nervos periferic (VCN) sub 40 m/secundă cât este normal. Se pare că acest semn precede instalarea manifestărilor clinice.

Anatomopatologic s-au constatat degenerarea și demielinizarea segmentară axonică și cromatoliza celulelor din cornul anterior. Dealtfel, electromiograma reflectă aceste leziuni:

- reducerea VCN și păstrarea amplitudinii potențialelor de acțiune musculară în caz de demielinizare segmentară;
- reducerea potențialelor de acțiune musculară și chiar denervare completă în caz de degenerare a axonului.

Neuropatia este rezistentă la terapia cu vitamine din grupul B, se ameliorează în câteva luni sub hemodializă și dispare complet după transplantul renal. Până în prezent nu se cunoaște cauza precisă a neuropatiei. Au fost incriminate mai multe posibilități dintre care două merită a fi reținute:

— retenția unei substanțe inhibitorii a transketolazei, — enzimă tiamindependentă cu rol important în păstrarea integrității tecii mielinice axonice;

— acumularea de mioinozitol, degradat în condiții normale de către rinichi.

Nici unul din aceste mecanisme nu a fost dovedit până acum.

3. Encefalopatia uremică exprimată prin: astenie fizică și psihică, obnubilare, somnolență, confuzie până la delir, cefalalgie, crize comițiale, contracturi extrapiramidale generalizate și chiar comă uremică; alteori, se constată euforie nemotivată, agitație, insomnii rebele, anxietate. Examenul fizic evidențiază semne de reacție me-

ningeală (cefalee intensă, Kernig, Brudzinski pozitive), exagerarea reflexelor osteotendinoase până la clonus, convulsii. În raport cu predominanța unor semne, întâlnim diferite forme nervoase în IRC: cefalalgice, convulsivante, delirante, paralitice, comatoase.

Studiul sistematic al EEG în IRC corelat cu cercetarea electrolitilor, echilibrului acido-bazic, retenției azotate și presiunii osmotice a furnizat date importante. Astfel, nu s-a putut face nici o corelație între modificările EEG și cele ale retenției azotate, ale echilibrelor acido-bazic sau electrolitic. În schimb, există o legătură netă între modificările EEG și presiunea osmotică plasmatică. Astfel, hipertonia osmotică eficace duce la anomalii ale EEG, care trădează starea de obnubilare, asociată cu manifestări dureroase și agitație. Invers, scăderea presiunii osmotice eficace duce la apariție unor modificări electrice de alură comițială.

Referitor la coma uremică se știe că nu poate fi explicată prin retenția azotată, întrucât există bolnavi cu uree sanguină de 4—5 g/100 ml, dar cu un echilibru hidro-electrolitic convenabil, fără a prezenta tulburări nervoase și invers. Oricum, tulburările cerebrale sînt mult ameliorate sau dispar după instituirea hemodializei periodice.

III. Tulburările respiratorii

Tulburările respiratorii sînt de intensitate variabilă, începînd cu o dispnee fără un substrat evident și terminînd cu edemul pulmonar. Dispneea poate să îmbrace aspectul de respirație Küssmaul (cînd domină acidoza), sau Cheyne-Stokes (cînd domină intoxicația uremică), cu miros amoniacal al respirației.

Clasic, se descrie „pulmonul uremic” ca fiind un sindrom clinico-radiologic polimorf, legat patogenetic de uremie și caracterizat histologic prin exsudare intra- sau/și interalveolară cu reacție

histiomonocitară caracteristică și prin răspuns particular al marilor celule alveolare.

Anatomopatologic, două elemente sînt caracteristice, dar nu patognomonice, pulmonului uremic: reacția celulelor alveolare mari și exsudatul fibrinoid septal sau intraalveolar.

Au fost incriminate multiple mecanisme privind patogenia plămînului uremic (retenția hidrică, hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, toxemia uremică, hipoxemia, anemia, modificările proteinelor plasmatică, mecanisme imune alergice), fără a exista dovezi sigure pentru a susține unul dintre ele. Este posibil ca principalul mecanism să-l constituie modificările cantitative și calitative ale surfactantului pulmonar, determinate de tulburările hidro-electrolitice, toxice și metabolice din cursul oricărei insuficiențe renale. Unii autori au descris acest tablou sub denumirea de pneumonie uremică. Radiologic, apare o opacitate în „fluture“, de intensitate subcostală, difuză, cu baza la hil și infrahilar, Clinic există o discrepanță între dispnee, semnele radiologice și sărăcia datelor culese prin percucie și auscultație. Bolnavii cu pulmon uremic pot fi grupați în 3 categorii: pulmon uremic cu insuficiență respiratorie manifestă, pulmon uremic simptomatic și pulmon uremic asimptomatic sau latent. Întrucît clinic nu există semne patognomonice de plămîn uremic, diagnosticul se formulează pe datele furnizate de examenul radiologic.

Aceste modificări retrocedează la terapia conservatoare a IRC, dar mai ales la hemodializa iterativă.

IV. Semnele cutanate

Tegumentele sînt palide, deoarece marea majoritate a bolnavilor cu IRC prezintă anemie și, în plus arterioloconstricție cvasiconstantă. Pa-

loarea are tentă cenușie, murdară, deoarece există o retenție de urocromogeni, pe care rinichiul insuficient nu îi poate elimina și urocromogenii retenționați se oxidează dînd tegumentului tenta caracteristică.

Pielea este uscată, cu descumare furfuracee, pentru că cei mai mulți bolnavi sînt deshidratați. Uneori, există erupții urticariene, prurit intens cu leziuni de grataj, peteșii, echimoze, erupții purpurice. Prezența de papule mici, ușor roșii sau palide, pruriginoase poartă denumirea de uremide. Widal și Weil puneau pruritul pe seama retenției azotate, dar practica demonstrează că nu este nici un paralelism între gradul retenției azotate și intensitatea pruritului. Este cunoscut astăzi că pruritul se explică prin depozitarea calciului în plexurile papilare dermice (Maxwell). Sindromul hemoragipar cutanat s-ar datora fragilității vasculare, iar manifestările alergice retenției produșilor azotați care s-ar comporta ca alergeni.

Un semn cutanat care ține sigur de retenția azotată este chiciura uremică, ce apare cînd concentrația ureei sanguine depășește 500 mg/100 ml, sub forma unor cristale fine, albicioase de uree, localizate pe față, gît, rădăcina membrelor și torace.

În concluzie, paloarea murdară, uremidele, peteșiile și chiciura uremică reprezintă tetrada cutanată în IRC.

La 35% din bolnavii cu IRC și numai la 2% din subiecții sănătoși se poate constata la nivelul unghiilor un arc distal de culoare maronie (semnul Terry), a cărei explicație sigură nu se cunoaște.

V. Tulburările generale

Dintre manifestările clinice generale merită reținută slăbirea bolnavului cu IRC ca expresie a tulburărilor nutriționale. Hipotermia constituie un

alt element important al renalilor cronici, mai ales în condițiile unor boli infecțioase. Hipotermia se explică prin acțiunea hipotermizantă a produșilor azotați asupra centrilor termoreglării.

Acidul uric este constant crescut, dar crizele secundare de gută nu sînt așa de frecvente în IRC, iar cînd apar nu cuprind numai articulațiile mici, ci pot fi localizate și la articulațiile mari. Tofii gutoși sînt formați din fosfat de calciu (pseudogută) și nu din cristale de urați.

În cursul IRC s-au găsit valori normale pentru amilază, fosfatazele alca-

line și acide, transaminaze și valori crescute pentru ribonucleaze și peptidaze. Creșterea peptidelor nu ține de IRC, ci mai degrabă de factorii care duc la un catabolism protidic crescut (traumatisme, infecții, intoxicații etc.).

Imunitatea bolnavilor uremici este în general deprimată, din cauza atât a alterării răspunsului imun mediat celular, cît și a celui humoral. Cu toate acestea nu s-a demonstrat că acești bolnavi ar fi mai susceptibili la infecții decît subiecții normali. Unii autori susțin că neoplaziile ar fi mai frecvente la uremici tocmai datorită deprimării răspunsului imun.

Bibliografie selectivă

1. ALLEN C. ASTH — The Kidney Medical and Surgical Diseases, ed. a II-a, Grune & Stratton, New York, 1962, p. 96—117.
2. ANDERSON F. CARL — Renal Failure. Textbook of Renal Pathophysiology, cap. XVIII (ed. Franklin G. Knox), 1978.
3. BROGARD M.J., ARNOLD P. — *Cah. Méd.*, 1973, 14, 263—266.
4. DUURSMA A.S., RYMAKERS A.J., VIESSER J.W. — *Organon*, 1974, 3—10.
5. ESSERS U. — *Nieren u. Hochdruckkrank.*, 1977, 5, 196—180.
6. FILASTRE P.J., ROBERT M., DUBOIS D. — *Sem. Hôp. Paris*, 1973, 49, 7, 501—506.
7. FOURNIER A., BORDIER P., WEIL B., SAFAR M., JDATTE M.J. — *Presse méd.*, 1971, 79, 45, 2 017—2 021; 50, 2 291—2 296.
8. GESSLER U. — *Nieren u. Hochdruckkrank.*, 1973, 11—17.
9. GESSLER U., SARRE H., SCHULZ W. — Chronische Niereninsuffizienz. În: *Nierenkrankheiten* (sub red. von H. Sarre), Georg Thieme, Stuttgart, 1976, p. 191—200.
10. GESSLER U., MÜLLER H., SCHULZ W. — Urämie. În: *Nierenkrankheiten* (sub red. von H. Sarre), Georg Thieme, Stuttgart, 1976, p. 200—211.
11. GESSLER U., SCHULTZ W. și BERCHER H. — Wasser, Elektrolyt und Säuren Basen Haushalt bei Niereninsuffizienz. În: *Nierenkrankheiten* (sub red. von H. Sarre), Georg Thieme, Stuttgart, 1976, p. 212—223.
12. HAMBURGER J. — *Néphrologie*, Flammarion, Paris, Sér. Méd., 1973.
13. HECTOR F., DE LUCA, LOUIS V. AVIOLI — Renal Osteodystrophy. În: *Renal Disease* (Sir Douglas Black, N.F. Jones), Blackwell Scientific Publications, Oxford-Londra-Edinburgh-Melbourne, 1979, p. 766—804.
14. HUMPELER E., DECTGEN P. — *Nieren u. Hochdruckkrank.*, 1977, 5, 191—197.
15. JONTOF SOHN R., HEINZE V., SARRE H., BÖCKE H., DIETZ V. — Dialysetherapie der terminalen chronischen Niereninsuffizienz. În: *Nierenkrankheiten* (sub red. von H. Sarre), Georg Thieme, Stuttgart, 1976, p. 607—629.
16. KAMMEN E. — *Organon*, 1975, 3—9.
17. KOCH M.K., BECHSTEIN B.P., FASSBINDER W., KALTWASSER P.J., WERNER E., SCHOEPPE W. — *Nieren u. Hochdruckkrank.*, 1977, 5, 180—185.
18. KRÖPLEIN T., BECHER H., SARRE H., VONEND E. — Renal Osteopathie. În: *Nierenkrankheiten* (sub red. von H. Sarre), Georg Thieme, Stuttgart, 1976, p. 223—234.
19. LEDINGHAM G.G.J. — Chronic Renal Failure. În: *Renal Disease* (sub red. Sir Douglas Black, N.F. Jones), Blackwell Scientific Publication, Oxford-Lon-

- dra-Edinburgh-Melbourne, 1979, p. 494—523.
20. MANN H. — *Nieren u. Hochdruckkrank.*, 1977, 5, 185—191.
21. PULLMAN N., T. COE L. F. — *Clin. Symp. CIBA*, 1973, 125, 1.
22. REUBI FR. — *Néphrologie clinique*, ed. a II-a, Masson et Cie, Paris, 1972, p. 633—643, 665—696.
23. RICHET G., BEAUFILS M. — *Néphrologie, physiopathologie clinique*, Baillière et Fils, Paris, 1971, p. 275—339.
24. SIEBERTH G.H. — *Nieren u. Hochdruckkrank.*, 1973, 1—11.
25. SCELER F., MATTHAEI D. — *Therapiewoche*, 1979, 29, 10 1582.
26. TOPF G. — *Nieren u. Hochdruckkrank.*, 1977, 5, 159—168.
27. UHL N. — *Klin. Med.*, (Wien), 1976, 71, 531.
28. URSEA N. — *Spitalul*, 1967, 80, 2, 107—114; 80, 3, 209—215.
29. URSEA N. — *Tratamentul insuficienței renale cronice*. În: *Terapeutică medicală* (sub red. R. Păun) (sub tipar). Ed. medicală (București).

FUNCȚIILE DE TRANSPORT, ACUMULARE, CONTENȚIE ȘI EVACUARE A URINII

Urina definitivă, formată ca rezultat al complexelor procese de filtrare, reabsorbție și secreție descrise anterior, ajunge prin ducturile colectoare la vârful papilelor renale și apoi trebuie să străbată căile urinifere extrarenale pentru a fi eliminată la exterior.

Tractul urinifer este constituit din 3 segmente cu structuri și funcții diferite. Primul segment — căile urinifere superioare — este format din calicele mici și mari, bazine și uretere și funcționează ca un sistem de conducte cu presiune joasă și capacitate redusă, în care urina este propulsată activ, datorită contracțiilor ritmice declanșate de la nivelul calicelor și propagate descendent. Progresiunea urinei de la rinichi spre vezică se face sub formă de boluri și este favorizată de gradientul de presiune existent de-a lungul căilor urinifere. Cel de al doilea

segment — vezica urinară — este un rezervor musculo-elastic în care urina descărcată permanent de către uretere se acumulează sub o presiune scăzută. Datorită relaxării active a detrusorului și închiderii orificiului uretral, urina se acumulează în vezică până se atinge un anumit volum — capacitatea fiziologică vezicală —, când se declanșează contracții vezicale puternice și se resimte necesitatea micțiunii. Dacă condițiile exterioare permit, are loc actul micțiunii, constituit dintr-o serie de reflexe extrem de complexe controlate voluntar și care, prin contracția detrusorului și a musculaturii abdominale și relaxarea sfincterelor colului și a musculaturii perineale, evacuează urina din vezică. Cel de al treilea segment al tractului urinifer — uretra — este un conduct prin care urina se evacuează rapid, pasiv, sub o presiune ridicată.

Transportul urinei de la rinichi la vezică

Fiziologia și fiziopatologia căilor urinifere extrarenale, capitol doar menționat în cărțile clasice, s-a dezvoltat substanțial în ultimul timp, ca rezultat al utilizării unor metode moderne de investigație. Astfel datele obținute prin cistoscopie și radiologie au fost completate cu rezultatele furnizate de electromanometrie, electroureterografie, reometrie, strainometrie, tensiometrie, cineradiografie etc. (81). Unele din aceste metode, utilizate inițial doar în cercetări experimentale, s-au dovedit

lipsite de nocivitate și ca urmare au intrat în cadrul metodelor de investigație paraclinică, îmbogățind cunoștințele asupra funcției căilor urinifere extrarenale în condiții normale și patologice.

Anatomia funcțională pielo-ureterală

Urina definitivă, rezultat al transformărilor suferite de ultrafiltratul glomerular de-a lungul tractului tu-

bular, străbate tubii Bellini — simple canale conductoare rezultând prin unirea mai multor tubi colectori —, ajungând la nivelul papilei renale. Conul papilar, care reprezintă vârful unei piramide renale, este înconjurat de inserția calicelui, care delimitează un șanț circular denumit fornix. Calicele mici, în număr de 8—18 pentru fiecare rinichi, sînt conuri musculo-membranoase, care colectează urina, obișnuit dintr-o singură papilă, dar uneori și din mai multe și apoi se deschid, direct sau după unirea în 2—3 colectori comuni numiți calice majore, în ampula basinetală. Conul caliceal este tapetat în interior de un epiteliu cuboid bistratificat. Evacuarea caliceală este asigurată de 2 mușchi: ridicătorul fornixului și sfincterul papilei, a căror contracție coordonată expulzează urina din calice în basinet prin tija caliceală deschisă (Fig. 70). Tija caliceală, avînd

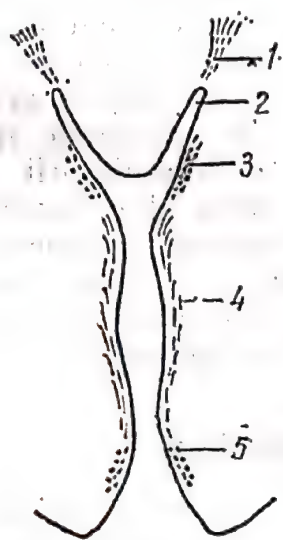


Fig. 70 — Structura anatomică a unui calice:

1 — mușchiul ridicător al fornixului; 2 — fornix; 3 — sfincterul fornixului; 4 — mușchii longitudinali ai calicelui; 5 — sfincter al tijei caliceale (după J. Hamburger și colab., 1973).

spre interior un epiteliu similar celui caliceal, posedă o musculatură longitudinală, iar la extremitatea sa distală — joncțiunea pielocaliceală — are un sfincter ale cărui contracții influen-

tează doar într-o măsură redusă circulația urinei între calice și basinet (91).

Basinetul renal (pelvis) prezintă mari variații de formă și volum, uneori fiind situat intrarenal și creșterea volumului său determinînd compresii puternice ale parenchimului din jur, alteori fiind extrarenal și putîndu-se dilata fără a influența rinichiul. S-au descris și cazuri în care basinetul era absent și calicele se deschideau direct în partea superioară a ureterului, mai rar în porțiuni mai jos situate, iar în 2—3% din cazuri există duplicarea completă a căilor urinare superioare (91). Tapetat în interior cu un epiteliu pluristratificat cu celulele superficiale cuboide, care devin turtite în timpul distensiei, basinetul posedă o tunică musculară groasă, constituită din fibre musculare longitudinale, oblice și mai ales circulare, amestecate cu fibre elastice. Joncțiunea pieloureterală, deși nu posedă o formațiune sfincteriană tipică, din punct de vedere fiziologic funcționează ca un sfincter.

Ureterele sînt conducte musculo-elastice de transport al urinei, care încep printr-o zonă de tranziție — joncțiunea pieloureterală —, lipsind o delimitare anatomică strictă, și se termină, după un traiect de 26—33 cm (cu 3—4 cm mai lung la bărbat decît la femeie), printr-un segment de aproximativ 2 cm cuprins în musculatura vezicală. În ultimii cîțiva mm ai traiectului său intramural, ureterul este înconjurat de un fald al mucoasei vezicale — porțiunea submucoasă. Epiteliul ureteral (uroteliu) este stratificat, iar musculatura, care constituie la adult 50% din structura ureterului și la nou-născut numai 35% (factor care contribuie probabil la dilatarea mai ușoară a ureterului la copii), se consideră clasic a fi constituită din 2—3 straturi cu dispoziție longitudinală (intern), circulară (mijlociu) și longitudinală (extern). În porțiunea terminală a ureterului, stratul mus-

cular longitudinal este întărit de un alt strat fibro-muscular (teaca Waldeyer), iar în segmentul intramural fibrele longitudinale se confundă cu cele ale trigonului vezical. Fasciculele mediale dintr-o parte se unesc cu cele din partea opusă, constituind brida interureterală (mușchiul Bell) cu rol în contracția ureterală. Numărul fibrelor circulare și longitudinale este variabil în diversele segmente ale ureterului, densitatea fibrelor musculare și unghiul sub care sînt ele înlănțuite conferind capacitatea variabilă de a se contracta și de a dezvolta o presiune intraluminală. Unii autori au descris o orientare spiralată a musculaturii ureterale, proximal fibrele musculare făcînd parte din stratul extern, mai jos constituind stratul mijlociu și porțiunea inferioară terminîndu-se ca strat longitudinal intern. Această dispoziție concordă cu constatarea că mișcările longitudinale ale ureterului sînt mai intense la extremități (pelvi-ureterală și uretero-vezicală), unde fibrele longitudinale sînt întărite de fibre spiralate. Deși ureterele nu posedă sfinctere anatomice s-au descris la diverse niveluri sfinctere funcționale, care împart ureterul în segmente de retenție — cistozizi.

Celulele musculare netede ale ureterului nu constituie un sincițiu, așa cum s-a crezut, dar realizează contacte foarte strînse, la nivelul cărora membranele celulelor adiacente apar ca fuzionate. Asemenea zone de contact intim intercelular sînt numite nexusuri și, probabil, că dețin un rol fundamental în propagarea undei de contracție de-a lungul ureterului. Nu se știe încă dacă nexusurile sînt structuri anatomice permanente, sau doar procese dinamice de cuplare și separare celulară.

Irigația basinetului la om provine din artera renală și din arterele interlobare, iar calicele și papilele renale primesc sînge prin arterele basinetale.

Ureterele sînt irigate din arterele renale, arterele testiculare sau ovariene și arterele vezicale și mediorectale.

Inervația vegetativă a calicelui și basinetului este furnizată de plexul perihilar renal, constituit din fibre simpatice provenite din segmentele D_{10} — L_2 și din fibre vagale, iar ureterul este inervat de fibre colinergice și adrenergice provenite din plexurile perihilar, spermatic sau ovarian și hipogastric, însoțind vasele sanguine ureterale. Aceste fibre se distribuie vaselor, musculaturii și epitelului ureteral. Astfel, s-au pus în evidență fibre nemielinizate, abundente în submucoasă pînă la $100\ \mu$ sub membrana bazală subendotelială, iar în musculatura ureterală s-a găsit o inervație a cărei bogăție crește progresiv de-a lungul conductului, fiind aproape absentă la nivelul basinetului și al joncțiunii pielo-ureterale și bine reprezentată în partea distală (48). Alți autori (20) au descris o inervație bogată în segmentele ureterale proximale, acolo unde ar fi localizați nodulii sinusali. S-au descris de asemenea celule ganglionare intramurale, în special la nivelul joncțiunii vezico-ureterale, care fac sinapse multiple cu fibre colinergice și adrenergice. Aceste celule prezente în adventice, zona musculară și submucoasă, dar și de-a lungul vaselor pînă în contact cu mușchiul, dețin un rol fundamental în coordonarea funcțională a ureterului și vezicii. Inconstant s-au observat asemenea celule ganglionare și în peretele basinetului și la joncțiunea pielo-ureterală, avînd probabil rol în declanșarea peristaltismului ureteral.

Fiziologia căilor urinifere extrarenale

Sistemul pielo-ureteral are ca funcție principală transportul urinei de la nivelul papilelor renale pînă la vezică. Unii autori au susținut că în tim-

pul cît străbate căile urinifere, urina poate să sufere încă anumite modificări. Această ipoteză se bazează pe faptul că perfuzia ureterală cu soluții avînd pH variabil sau antibioticele excretate prin rinichi influențează motricitatea ureterală. Desigur că epitelul stratificat normal al acestor structuri este puțin apt pentru rezorbția unor constituenți urinari și, de aceea, se admite că doar atunci cînd urina este concentrată și timpul de contact este prelungit din cauza stazei ar putea să aibă loc un influx de apă, concomitent cu efluxul unor constituenți urinari. Această concluzie a reieșit din cercetări care au arătat că perfuzia ureterului de cîine cu un lichid hipertonic la o rată de 0,1 ml/min este urmată de diminuarea cu 10% a concentrației osmolară a lichidului și cu 15% a concentrației ureei. Permeabilitatea ureterului pentru apă nu este influențată de hormonul anti-diuretic. Epiteliul ureteral este permeabil de asemenea pentru gaze, dovadă fiind faptul că P_{O_2} , scăzută în urina papilară, atinge la vezică un nivel apropiat de P_{vO_2} .

Mecanismele acestor procese nu sînt cunoscute. S-a sugerat intervenția unor procese de transport activ, dar nu s-au adus dovezi convingătoare. Apare mai probabil rolul unor substanțe mucoide, constituite din produși de polimerizare ai galactozei și acetilglucozaminei, care se află la suprafața epitelului căilor urinifere și scad permeabilitatea acestora pentru apă și substanțe dizolvate.

Dacă funcția de reabsorbție este probabilă doar în anumite situații speciale și atunci avînd o importanță redusă, în schimb, funcția de transport al urinei este mult mai bine cunoscută și studiată, fiind considerată ca funcție majoră, sau chiar unică a sistemului pielo-ureteral. Trebuie subliniat de la început că diversele segmente ale căilor urinifere, deși au struc-

tură diferită și primesc inervație variabilă ca densitate și funcționalitate, din punct de vedere fiziologic constituie o unitate funcțională cu activitate perfect coordonată.

Observațiile asupra motilității sistemului pielo-ureteral, inițiate acum mai bine de un secol de către Engelmann pe iepuri laparotomizați, confirmate ulterior pe diverse specii animale inclusiv pe om, au precizat că în condiții normale urina este transportată de la rinichi la vezică, sub forma unor boluri de volum variabil, de către unde peristaltice. Cercetările recente au precizat că activitatea motorie a sistemului pielo-ureteral este rezultatul generării ritmice la nivelul unor structuri specifice cu rol de nod sinusal, situate în calice sau basinet, a unor potențiale de acțiune, care se propagă apoi de-a lungul musculaturii ureterale, declanșînd producerea unor unde peristaltice care asigură transportul urinei. Numeroase cercetări recente asupra activității electrice și mecanice a sistemului pielo-ureteral au adus date prețioase pentru cunoașterea mai bună a funcției sale în condiții normale și patologice.

Activitatea electrică

Activitatea electrică a fost investigată în special la început cu ajutorul unor electrozi extracelulari montați pe seroasa sau mucoasa ureterului intact — electroureterograma —, metodă utilă mai ales pentru determinarea vitezei de propagare a undei de depolarizare și diferențierea contracțiilor peristaltice de cele ectopice, iar mai recent cu microelectrozi intracelulari, care permit înregistrarea pe preparate izolate a diferențelor de potențial membranar, atît în absența oricărei activități electrice (potențialul membranar de repaus), cît și în timpul activității electrice (potențialul de acțiune).

Electroureterograma poate fi înregistrată monopolar, măsurând diferența de potențial între un electrod activ plasat în sau pe ureter și un electrod indiferent, de obicei așezat pe pielea regiunii femurale de aceeași parte, sau pot fi făcute înregistrări bipolare, măsurând diferența de potențial între doi electrozi plasați în ureter. Înregistrările la om s-au efectuat cu ajutorul unui cateter ureteral având pe suprafață, la diverse niveluri, inele de argint.

Înregistrările bipolare au demonstrat că activitatea electrică precede pe cea mecanică cu aproximativ 0,2 sec. (87), iar potențialele de acțiune, care pot fi înregistrate până la trigonul vezical, sînt de tip totul sau nimic, ating rapid amplitudinea maximă de 0,5—2 mV, au durată medie 500 msec (0,2—0,8 sec), fără corelații evidente cu viteza de conducere și un ritm mono-, bi-, sau multimodal. Amplitudinea potențialelor de acțiune depinde de numărul de fibre musculare care se contractă, gradul de polarizare al vîrfului electrozilor și alți factori intercurenți, iar frecvența vîrfurilor electrice (sau durată intervalelor) — parametru esențial — este foarte variabilă în funcție de tipul de electrozi și de tehnica de înregistrare (mono- sau bipolară) (82).

[Studii cu microelectrozi, efectuate mai ales pe fragmente din porțiunea mijlocie a ureterului lipsită de activitate ritmică spontană mecanică sau electrică, au precizat că potențialul de repaus al celulei musculare ureterale variază între 50 și 65 mV, dar poate ajunge și pînă la 75 mV. Distensia ureterală poate provoca mici oscilații locale ale potențialului de membrană (0,2 mV), cu debut lent, monofazice, care cresc cu gradul distensiei și preced descărcarea potențialelor de acțiune (15).

Mecanismele ionice răspunzătoare de potențialul de repaus nu sînt încă bine cunoscute. Potențialul membra-

nar de repaus este mai mic decît cel de echilibru al K^+ , calculat pe baza concentrației intra- și extracelulare a acestui ion (48) și nu se modifică semnificativ prin reducerea concentrației Na^+ extracelular, în schimb, diminuează consecutiv căderii concentrației extracelulare a Ca^{2+} , iar creșterea Ca^{2+} extracelular hiperpolarizează celula. Probabil că reducerea potențialului de acțiune sub influența altor cationi (Mn^{2+} , Cr^{3+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+}), se datorează inhibării activității Ca^{2+} , deoarece efectele sînt antagonizate prin creșterea concentrației Ca^{2+} .

Potențialele de acțiune propagate, generate consecutiv depolarizării membranei sub un anumit nivel critic, au caracter totul sau nimic și formă de platou (15), din cauză că repolarizarea membranei este întîrziată, uneori mai mult de 1 sec. Forma potențialului de acțiune este variabilă la diverse specii animale, la pisică fiind un scurt platou, la cobai un platou lung de 0,5 sec pe care se suprapun 5—10 vîrfuri cu frecvență de 10—20 Hz, la cîine un platou scurt pe care apar cel mult 3 oscilații cu amplitudine descrescîndă, la iepure o serie de oscilații. Forma potențialelor de acțiune este foarte labilă, putîndu-se schimba în ureterele cu activitate spontană în tipul de vîrf (*spike*), sub influența asfixiei, hiperpolarizării membranei, stimulării electrice cu mare frecvență, sau chiar spontan (38).

Modificările ionice care stau la baza declanșării potențialelor de acțiune, similare celor din mușchii netezi, constau într-o depolarizare inițială, consecutivă creșterii permeabilității membranare pentru Na^+ , dovada fiind faptul că aceste potențiale nu apar dacă stimularea are loc într-un mediu lipsit de Na^+ . Dar și Ca^{2+} deține un rol la fel de important, după cum reiese din faptul că adăugarea de Ca^{2+} într-un mediu lipsit de Na^+ provoacă creșterea supranormală a ratei de creștere a potențialelor de acțiune

(48), precum și din constatarea că Mn^{2+} , care sînt în competiție cu Ca^{2+} , blochează complet activitatea membranei (85). Aceste date experimentale dovedesc că platoul potențialului de acțiune este condiționat de excitarea unui mare grup de fibre musculare mai mult sau mai puțin sincronizate între ele — sincitiul funcțional — și că anumiți factori nocivi și unele modificări ionice din mediul extracelular alterează forța de contracție a celulelor musculare și scurtează platoul (48).

Cuplarea excitației cu contracția, atît în mușchiul neted cît și în cel striat, implică creșterea concentrației Ca^{2+} în vecinătatea miofibrilelor pentru contracție și diminuarea concentrației Ca^{2+} pentru relaxare. Studiindu-se efectele variațiilor concentrației Ca^{2+} în lichidul în care se află suspendat ureterul, s-a constatat că, la concentrații normale de Ca^{2+} , adăugarea de K^+ este urmată inițial de o serie de contracții și apoi de creșterea susținută a tensiunii, creșterea concentrației Ca^{2+} mărește contracțiile induse de K^+ , iar diminuarea concentrației Ca^{2+} micșorează și scurtează contracțiile induse de K^+ . Aceste constatări dovedesc că menținerea tensiunii contracției ureterale depinde de descărcarea de Ca^{2+} .

Activitatea mecanică

Activitatea mecanică a sistemului pielo-ureteral a fost investigată mai ales prin înregistrarea variațiilor presiunii intraureterale cu ajutorul unor manometre cu apă și, mai recent, cu electromanometre. Înregistrările efectuate în poziția culcată au arătat că între contracții — faza de dilatație sau diastolă — presiunea din diversele segmente ureterale variază între 0 și 10 mm Hg, fiind egală cu cea intraabdominală (69). Alți autori au raportat valori mai ridicate ale presiunii bazale în treimea inferioară a urete-

rului (53), probabil din cauza unui oarecare grad de obstrucție datorată condițiilor experimentale. Pe fondul presiunii bazale se înscriu creșteri presionale ritmice — unde de presiune sau sistole — consecutive contracției musculaturii netede din pereții conductelor urinifere.

Contracția calicelor mici survine atunci cînd s-a acumulat o anumită cantitate de urină în interiorul lor și constă în diminuarea lumenului caliceal, urmată de expulzia urinei în basinet, fără modificări măsurabile ale presiunii pielice. Urografiile seriate au evidențiat contracția separată a fiecărui calice și lipsa de corelație dintre contracția colului caliceal și contracția porțiunii ampulare a basinetului. Independența contracției calicelor și basinetului face ca în timpul contracției pielice parte din urină să regurgiteze în calice, deoarece colul caliceal poate fi menținut deschis de creșteri minime ale presiunii ampulare. Nu s-a putut confirma ipoteza conform căreia stimulul de contracție ar fi declanșat de la nivelul unui anumit calice — cel superior —, demonstrîndu-se că extirparea oricărui calice cu porțiunea de rinichi asociată nu provoacă modificări ale motricității pielo-ureterale.

Contracțiile basinetului, declanșate probabil de la nivelul unui nod sinusal atunci cînd distensia organului a atins un anumit nivel critic, sînt ritmice, cu durată de 2—4 sec, iar amplitudinea lor depinde de forma și dimensiunile pielice, basinetele mari prezentînd contracții care produc modificări presionale atît de mici încît nu pot fi măsurate, în timp ce în basinetele în formă de pîlne modificările presionale sînt mult mai mici decît în ureter, în general amplitudinea lor nedepășind 7 mm Hg. De altfel pe un model hidrodinamic s-a demonstrat că într-un conduct larg, cum este basinetul, unde peristaltice pot fi eficiente, chiar dacă măresc presiunea

doar cu 0,1 mm Hg (88). Uneori se înregistrează contracții basinetale foarte apropiate dînd aspectul de fibrilație pielică.

Contracțiile modifică foarte puțin volumul basinetului, la un conținut mediu de 5 ml și un flux urinar de 1 ml transportat de 4 contracții pe minut, volumul fiecărei porțiuni de urină evacuată este doar de aproximativ 5% din volumul total. Cea mai mare parte a urinei se scurge liber din basinet în porțiunea superioară a ureterului („conul” ureteral) în timpul fazei de repaus, cînd există o comunicare liberă între basinet și ureter și umple un segment a cărui lungime depinde de fluxul urinar și de numărul de contracții. Contracția basinetală este aproape izotonică, din cauza presiunii intraureterale scăzute și nu se însoțește de modificări semnificative de volum. Dar basinetul retractîndu-se spre rinichi va prezenta modificări considerabile de formă, concomitente cu evacuarea urinei în ureter. Umplerea diastolică pasivă a segmentului ureteral superior și modificările presionale minime survenite în timpul sistolei pielice nu influențează fluxul urinar la nivelul papilelor renale. Undele basinetale de contracție ajung la nivelul joncțiunii pieloureterale, care nu este localizată anatomic, mai ales la basinetele în pilnie, ci variază cu poziția tractului urinar, fluxul urinar și frecvența contracțiilor, fiind definită ca partea cea mai proximală a tractului urinar, unde contracția pielică ocluzionează lumenul și întrerupe continuitatea coloanei de lichid din ureter.

S-au emis mai multe opinii asupra secvenței proceselor care asigură evacuarea basinetului (fig. 71). Astfel unii autori (48) susțin că ajungerea undei de contracție la nivelul joncțiunii pieloureterale este urmată de obstrucția lumenului ureteral și creerea unei unde puternice de presiune, care se propagă de-a lungul ureterului, mo-

bilizînd o anumită cantitate de urină (bolul urinar) aflată sub nivelul obstrucției și refulînd urina de deasupra acestuia spre calice care sînt dilatate.

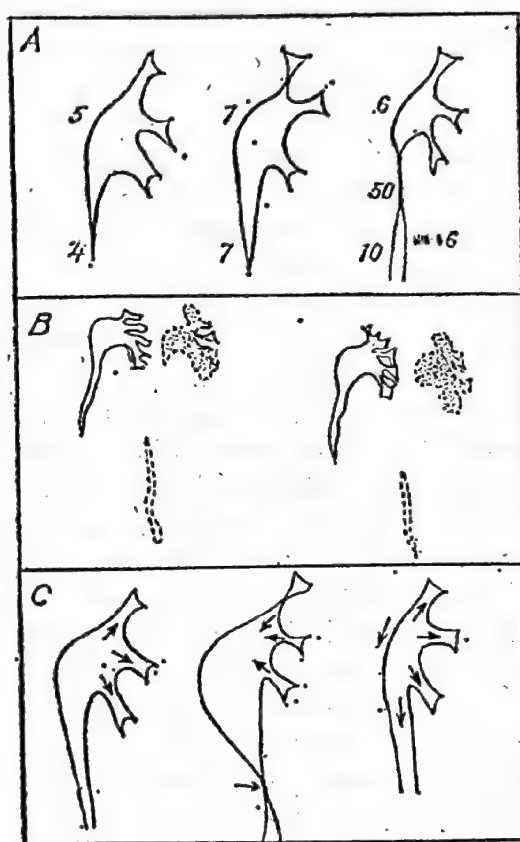


Fig. 71 — Secvența contracțiilor calico-pielo-ureterale după Kii (A), Karpandy (B) și Noix (C) (după Vereckien R.L., 1975).

Brasajul continuu al urinei restante din basinet în calice a făcut pe unii autori să susțină existența unei aspirații exercitată de calice asupra urinei din basinet. Cercetările radiodebitmetrice, au confirmat această ipoteză, demonstrînd că odată cu creșterea presiunii în basinet are loc contracția basinetului și a ureterului lombar (primul cistoid) și dilatația calicelor, iar cînd presiunea pielică coboară, se dilată basinetul și ureterul proximal și se contractă calicele. Examenle radiologice sprijină ipoteza că în momentul contracției calicelor și a infundibulului lor basinetul este relaxat și destins, iar joncțiunea pieloure-

terală este închisă, împiedicând refluxul de urină din ureter. Această fază, care durează 6-7 sec, este urmată de sistola basinetală, ce durează 4-5 sec și are ca rezultat împingerea unei cantități de urină prin joncțiunea pielo-ureterală deschisă și refularea unei părți din urină spre calice, al căror colet este deschis (65).

Concepțiile actuale asupra evacuării basinetului diferă deci de concepția clasică, conform căreia joncțiunea pielo-ureterală s-ar comporta ca un sfincter funcțional, închis în timpul scurtei diastole basinetale și deschis în cursul sistolei lungi, care ar goli basinetul printr-o contracție puternică.

Contractilitatea ureterală prezintă mari variații individuale și chiar la același subiect în condiții similare. Amplitudinea contracțiilor probabil că nu are variații semnificative de-a lungul ureterului (12), deși s-a susținut că ar fi mai mare în treimea superioară (71), sau în cea medie (23). Alți autori au constatat creșteri progresive ale amplitudinii contracțiilor ureterale, evidențiate printr-o presiune de 20 mm Hg în treimea superioară, 30 mm Hg în cea medie și 40 mm Hg în cea inferioară, ceea ce ar concorda cu repartitia inegală a țesutului muscular în perețele ureteral (45% în partea proximală și 61-62% în cea medie și distală) (70). Variațiile presiunii intraabdominale (respirație, tuse, efort, manevrele Valsalva și Credé etc.), precum și activitatea organelor din vecinătate, pot influența presiunea intraureterală, determinând unde parazitare, suprapuse peste activitatea normală de fond.

Undele peristaltice ureterale, în general unice, au durată de 6-7 sec, iar în treimea inferioară și mai rar și în cea medie sînt frecvent bifazice, uneori însă sînt tri- sau polifazice. În cazul undelor bifazice, primul vîrf este probabil consecința ajungerii bolului urinar proiectat de concentrația segmentului supraiacent (*bolus jet wave*), iar cel de al doilea vîrf ar fi rezultatul

contracției segmentului dilatat (*pressure wave*), proces necesar pentru propagarea unei peristaltice.

Concepția actuală a pompei pozitive de deplasare, conform căreia bolul urinar mărește presiunea intraureterală, reprezentînd forța pozitivă internă care dilată ureterul (presiunea de acceptare), a înlocuit concepția pompei de succițiune, bazată pe legea peristaltismului (Starling), care susținea apariția unei presiuni intraureterale negative ce ar aspira urina din segmentul supraiacent, teorie care ar putea fi acceptată numai dacă se admite existența musculaturii spiralate a cărei contracție ar putea dilata ureterul. Pare însă puțin probabil ca în ureter să aibă loc aspirația urinei prin relaxare activă, deoarece în acest caz ar trebui să apară cu regularitate unde negative, a căror observare este însă excepțională, ele fiind probabil datorate unor modificări bruște ale presiunii intraabdominale.

Undele peristaltice ureterale au ritm regulat și frecvență mai mare în segmentele superior și juxtavezical (în medie 4,1/min), comparativ cu segmentul mijlociu (în medie 2/min). La flux urinar identic cele două uretre se contractă cu frecvență uneori foarte diferită, probabil din cauză că nu toate undele de contracție se propagă de la basinet pînă la vezică, contracțiile mici, observate în segmentele superioare ale ureterului și a căror semnificație nu este cunoscută, propagîndu-se doar pe distanțe limitate.

Propagarea impulsului electric și a undelor peristaltice, de la nivelul basinetului, unde se generează, pînă la vezică, se face prin celulele musculare netede ale ureterului, care, grație contactelor intime pe care le realizează — nexusuri —, constituie un vast sincițiu funcțional. Tetrodotoxina — substanță cu acțiune blocantă specifică asupra creșterii permeabilității pentru Na în timpul fazei de creștere a potențialului de acțiune în mușchiul striat și în

nerv — nu influențează viteza conducerii impulsurilor în mușchiul ureteral.

Prezența unor mari cantități de pseudocolinesterază (dar nu și de acetilcolinesterază) în stratul muscular circular al ureterului de cîine a sugerat ipoteza că transmiterea activității de la o celulă musculară la alta s-ar realiza prin intermediul acetilcolinei. Alți autori au susținut participarea histaminei (9).

În sprijinul ipotezei transmiterii miogene a activității pledează și viteza lentă de conducere, variabilă pe preparate izolate și pe ureterele animalelor laparotomizate între 10 și 40 mm/sec, iar la om între 70-80 mm/sec. S-au semnalat diferențele între specii în privința segmentului ureteral cu viteză maximă de conducere, la cîine fiind treimea medie, la iepure cea superioară, la unii cîini și la om treimea inferioară. Studii efectuate pe pisică au precizat că viteza de conducere, de numai 2 mm/sec în basinet, crește progresiv sub joncțiunea pieloureterală, ajungînd la 200 mm/sec în ureterul distal (48). Viteza de conducere, depinzînd de numărul și dimensiunile fibrelor musculare care servesc pentru transmiterea acțiunii, este normal să fie foarte variată, deoarece aranjamentul fibrelor musculare și numărul de nexusuri care trebuie străbătute sînt diferite în diverse segmente ale ureterului. S-a evidențiat o corelație inversă între viteza și durata undei pielice și o relație directă între durata și amplitudinea undei; de asemenea s-a constatat că viteza de conducere scade în timpul diurezei, din cauza lungimii perioadei refractare, viteza fiind mai redusă cînd frecvența undelor crește. Scăderea temperaturii diminuează progresiv viteza de conducere, iar între 20-22° conducerea este total blocată. Constatarea unor variații foarte mari ale vitezei de conducere a activității (între 28 și 63 mm/sec) (48), dovedește intervenția și a altor factori încă necunoscuți.

Perioada refractară foarte lungă (0,5-5 sec perioada refractară absolută și 5-30 sec cea relativă), depășind cu mult durata potențialului de acțiune, variabil la diverse specii între 200 și 600 msec (89), explică imposibilitatea instalării unei contracții ureterale tetanice, precum și incapacitatea transmiterii stimulilor la o frecvență foarte crescută, situație în care, la fel ca la nivelul cordului, se instalează un tip special de transmitere — perioadele Wenckebach —, caracterizat prin faptul că răspunsul muscular la stimul întîrzie progresiv, pînă ce un stimul nu mai este urmat de răspuns. Se ajunge astfel la blocuri de 2/1, iar la frecvențe de stimulare foarte mari la blocuri și mai intense. (3/1, 4/1).

Variațiile mari ale ratei conducerii, forța contracției și poate chiar modul de contracție (peristaltism ureteral sau formare de cistoizi) sînt argumente pentru ipoteza că nu toate fibrele musculare ureterale participă la fiecare contracție, impulsul putîndu-se propaga de-a lungul ureterului numai dacă excitabilitatea acestuia a fost crescută în prealabil prin distensie. În sprijinul acestei ipoteze sînt constatările că o incizie ureterală suficient de largă ca să permită trecerea prin ea a coloanei de urină oprește propagarea impulsurilor, precum și propagarea impulsurilor fără întîrziere din partea proximală în cea distală a ureterului, peste un tub scurt de polietilen, deși continuitatea musculaturii ureterale este întreruptă. Un argument contraindicației distensiei prealabile ureterale este faptul că undele peristaltice se propagă și de-a lungul ureterului gol, dar în asemenea condiții undele se sting și în plus nu se poate susține că în ureterul gol celulele nu sînt destinate prin contracția celulelor adiacente (83).

Distensia celulelor musculare este importantă pentru menținerea conducerii impulsurilor, dar nu influențează

viteza conducerii, care depinde de proprietățile miezului conductor al mușchiului. Conducerea sau stingerea unui potențial depind de dimensiunile și organizarea fasciculelor musculare, iar obținerea unui răspuns necesită ca fasciculele musculare să conțină cel puțin 200-300 celule paralele (48). Cercetări bazate pe măsurarea potențialului membranelor datorit fluxului de curent între electrozi externi și fluxul de curent dintr-un electrod intracelular, au demonstrat că ureterul este constituit din fascicule funcționale cu un diametru de peste două ori mai mare decât teniile colonului (49).

Propagarea musculară a activității ureterale explică oprirea transmiterii normale după întreruperea circulară a continuității stratului muscular. De exemplu, după efectuarea corectă a unei anastomoze uretero-ureterale, timp de 3—4 săptămâni există un asincronism funcțional între contractilitatea segmentului proximal și a celui distal, acesta din urmă având o activitate autonomă, precum și frecvente unde antiperistaltice, datorită impulsurilor generate de noduri sinusale secundare. Asincronismul, care se menține până la refacerea continuității stratului muscular, poate produce o hidronefroză funcțională prin obstacol, caracterizată prin amplitudine, durată, frecvență și viteză de propagare a potențialului de acțiune net superioare în segmentul ureteral proximal suturii (48). Pentru a nu se instala hidronefroza funcțională este necesar ca cel puțin 50% din potențialele de acțiune proximale să poată trece peste zona de sutură. În cazurile în care continuitatea ureterală după sutură se restabilește prin țesut fibros, obstrucția poate deveni permanentă și trecerea urinei în segmentul subcitriceal să fie reglată prin distensia bolului urinar (81). Propagarea miogenă a activității ureterale explică posibilitatea efectuării unei homo- sau heterogrefe de ureter (chiar inversat), sau a unei grefe pie-

lice totale, fără tulburări de propagare după refacerea continuității stratului muscular, dacă sutura a fost efectuată corect. În sfârșit, propagarea musculară și prezența unui nod sinusal permit ca, după transplantare renală, răspunsul basinetului la diureză să nu difere de cel normal, doar presiunea pielică este mai mare după umplerea vezicală; în schimb, s-au notat alte modificări dinamice și anume: absența contracțiilor calicelor și ale infundibulelor lor, sediul generării contracțiilor în 78% în basinet și alte ori mult mai jos, chiar în treimea inferioară a ureterului, diminuarea vitezei undelor peristaltice, lipsa producerii de cistoizi (7).

Adaptări fiziologice ale activității pieloureterale

Funcția esențială a sistemului pieloureteral fiind transportul adecvat al urinei, principalii factori care necesită adaptări ale contractilității sistemului sînt diureza și rezistența la scurgerea urinei.

Creșterea diurezei provoacă augmentarea frecvenței și a amplitudinii contracțiilor, a volumului bolului urinar și a presiunii bazale, modificări a căror secvență este încă în discuție.

Studii sistematice efectuate pe câini au precizat că la fluxuri oligurice (sub 0,2 ml/min) frecvența undelor de contracție prezintă variații și intervalele dintre contracții sînt mari, la fluxuri urinare cuprinse între 0,2—1 ml/min frecvența undelor se modifică puțin și intervalele au distribuție mono- sau bimodală, iar la fluxuri poliurice (peste 1 ml/min) frecvența undelor devine unimodală și intervalele cresc sau diminuează. Creșterea frecvenței undelor de contracție consecutiv stimulării diurezei nu se face progresiv, ci în salturi, iar în perioadele de schimbare a frecvenței poate apare un decalaj între segmentele superioare și cele inferioare, frecvența primelor crescînd

mai rapid. Frecvența contracțiilor normale ale basinetului este de 4—5/min, iar a ureterului de 3/min, dovadă că numai unele unde de contracție generate la nivelul basinetului ajung pînă la ureter (22), iar altele se sting pe parcurs, astfel formindu-se cistoizii. Unii autori (65) atribuie cistoizilor un rol protector pentru rinichi; deoarece ar constitui un sistem de ecluze ce reglează debitul urinar în condiții de poliurie intensă, care ar putea deveni periculoasă pentru ureterul inferior. (Fig. 72)

Influența diurezei asupra frecvenței undelor de contracție este negată de unii autori, iar alții susțin că diureza mărește forța contracțiilor ureterale,

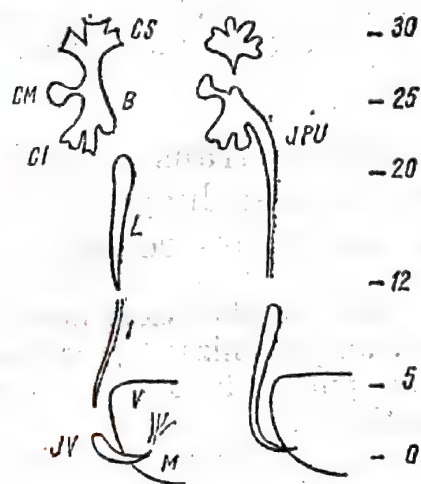


Fig. 72 — Cistoizii aparatului urinar superior

CS — calice superior; CM — calice mijlociu; CI — calice inferior; B — basinet; L — ureter lombar; I — ureter iliac; JV — ureter juxtavezical; M — meat; V — vezică. La stînga — basinetul este în diastolă, joncțiunea închisă; un tren de unde pleacă în ureterul lombar; ureterul iliac s-a evacuat în ureterul juxtavezical, care ejaculează. La dreapta — sistola pieică cu închiderea tijei caliceale superioare; urina este refulată parțial în calicele inferior; joncțiunea pieloureterală este deschisă. Cifrele reprezintă distanțele în cm pînă la meat. (După J. Hamburger și colab., 1973).

unii considerînd că augmentarea forței contracțiilor urmează rapid pe cea a frecvenței (72), iar alții admitînd că întîi crește durata tensiunii și apoi frecvența undelor (3). Creșterea activității ritmice, concomitent cu dilatația

ureterală ca urmare a transformării lumenului stelat într-un tub rotund, au ca rezultat creșterea bolului urinar (*stoke volume*).

Presiunea bazală intraureterală crește de asemenea în cursul diurezei, din cauză că relaxarea lentă a musculaturii netede ureterale nu poate menține concordanța cu frecvența crescută a contracțiilor; concomitent, scade progresiv și amplitudinea undelor de contracție și se lărgesc complexele (34). La diureze mai mari presiunea intraureterală prezintă numai variații mici, sincrone cu respirația și pulsul, electromiograma înregistrează vîrfuri multiple, iar urina nu se mai evacuează în jeturi, ritmic, ci se scurge continuu prin ureter datorită gradientului de presiune (17).

Dilatația ureterală în condiții de creștere a diurezei este considerată ca o adaptare fiziologică, deoarece conform legii Hagen-Poiseuille:

$$\left(F = \frac{nR^4}{8D} \cdot \frac{P}{L} \right)$$

care arată că fluxul de lichid prin tr-un tub variază proporțional cu raza tubului la puterea a 4-a, o dilatație ureterală de numai 1,8 ori permite un flux urinar de 10 ori mai mare. Dar dilatația ureterului diminuează forța undelor de contracție, avînd ca rezultat atît evacuarea doar a jumătate din conținutul urinar, restul fiind refulat, cît și instalarea unui reflux vezico-ureteral. Modificările dinamicii sistemului pieloureteral în cursul diurezelor foarte intense (frecvență maximă a contracțiilor, diminuarea amplitudinii undelor peristaltice superioare, dilatație ureterală, creșterea presiunii bazale) sînt foarte asemănătoare cu cele din subobstrucție, dar influențele asupra diurezei sînt diametral opuse (56).

Distensia vezicală influențează de asemenea dinamica sistemului pieloureteral, umplerea vezicii provocînd o stare de ocluzie progresivă a căilor

urinifere, evidențiată radiologic prin dilatație ureterală, creșterea frecvenței și a amplitudinii contracțiilor anterograde și apoi creșterea presiunii bazale. Creșterea frecvenței undelor se observă mai întâi la nivelul ureterului proximal, iar creșterea tonusului și a presiunii sistolice sînt mai intense în segmentul prevezical al ureterului. Prin aceste modificări funcționale adaptative ureterul poate încă evacua urină în vezică, împotriva unei rezistențe vezicale crescute și, mai ales, este prevenit refluxul vezico-ureteral. Cercetări mai amănunțite au arătat că pînă la un volum vezical de 250 ml nu se modifică activitatea peristaltică ureterală — faza de scurgere liberă —, dar la volume vezicale între 250 și 500 ml presiunea intravezicală depășește 10 mm Hg și contracțiile ureterale devin mai largi, multifazice, cu amplitudine crescută, mai ales în segmentul distal — faza de rezistență crescută (61). Unii autori au semnalat creșterea numărului undelor retrograde (78), în timp ce alții le-au observat doar extrem de rar (61).

În timpul micțiunii presiunea ureterală de repaus crește uneori chiar peste 30 mm Hg și se oprește scurgerea urinei prin ureter, care se dilată. Peristaltismul încetează în ureterul inferior atunci cînd presiunea bazală ajunge la 35—40 mm Hg (corespunzătoare unei presiuni intravezicale de 50 mm Hg), cu toate că peristaltismul segmentelor proximale poate persista (53). După ce dispăre hipertensiunea intravezicală, ureterul se evacuează în timp de aproape un minut, printr-o scurgere continuă și puternică de urină, iar după micțiune contractilitatea ureterală se încetinește o scurtă perioadă de timp și apoi peristaltismul ureteral se restabilește de sus în jos (27).

Umplerea vezicală acționează asupra dinamicii ureterale nu numai direct, dar și prin modificarea diurezei. S-a descris un reflex vezico-renal (55), care constă în reducerea filtrării glo-

merulare cît timp există o hiperpresiune vezicală. Acest reflex nu mai poate fi provocat pe rinichiul transplantat, ceea ce dovedește importanța căilor nervoase, dar implică și descărcări de ADH; de asemenea, s-a arătat că distensia vezicală determină eliberarea de catecolamine și o substanță asemănătoare prostaglandinelor, substanțe care nu par a diminua diureza, dar stimulează activitatea dinamică a ureterului (30).

Presiunea intravezicală crescută menținută pe lungi perioade (vezica neurogenă), sau alterarea dinamicii prin infecții, duc la epuizări ale modificărilor adaptative ale tonusului și peristaltismului ureteral și la instalarea dilatației. În vezica iritabilă presiunea ureterală poate rămîne crescută atît pre- cît și postmicțional.

Mecanismele transportului de urină, de-a lungul sistemului pielo-ureteral

Pe baza datelor experimentale și clinice s-au preconizat trei mecanisme, care ar putea declanșa și controla peristaltismul, acționînd separat sau în asociere, și anume: un sistem de *pacemaker*, distensia mecanică a structurilor musculare de către bolul urinar și inervația vegetativă simpatică.

1. *Existența unui nod sinusal* care ar iniția stimulii de contracție a sistemului pielo-ureteral a fost sugerată în special de regularitatea contracțiilor spontane și se bazează pe o serie de argumente histologice, radiologice și fiziologice. La animalele cu sistem colector urinar simplu (cîine, pisică, iepure, cobai, șobolan), cercetările histologice au evidențiat în peretele renal al arborelui urinar pînă la joncțiunea pielo-ureterală un strat continuu de celule specializate, considerate celule *pacemaker*. La om și porc, care au un sistem multicaliceal, asemenea celule

sînt prezente în jurul inserției renale a fiecărui calice minor, deci la aceste specii ar exista mai multe noduri sinusale (33). Dar prezența unor celule specializate nu dovedește că ele sînt sediul declanșării activității ritmice spontane, ele putînd provoca doar evacuarea urinei din calicii în basinet.

Radiologii localizează nodul sinusal la nivelul calicelor, dar în timp ce unii (65) susțin că, deși nesincronizate, sistolele calicelor s-ar produce într-o anumită ordine, la scurt timp după începutul sistolei basinetale, alții (3) apreciază că fiecare sistolă a calicelui superior este urmată la un anumit timp de o contracție ureterală, alții afirmă că în repaus calicele prezintă mișcări rapide și incomplete, iar sistolele, care debutează la nivelul fundului tuturor calicelor, traversează basinetul și cuprind apoi și ureterul proximal, alții (59) sugerează că basinetul are variații permanente de formă și volum consecutiv contracțiilor caliceale și prezintă doar rare sistole (13) și, în sfîrșit, alții (21) neagă ritmul oscilant sistolo-diastolic al calicelor mici, precum și contracțiile peristaltice ale calicelor mari și undele peristaltice pielice, susținînd că basinetul se evacuează prin contracția concentrică a pereților săi, iar undele peristaltice adevărate încep doar la nivelul ureterului.

Divergențe serioase există și printre fiziologi în privința nodului sinusal, pe care unii îl localizează la cîine la nivelul calicelui superior, opinie care concordă cu constatarea că rezecția polului superior al rinichiului încheiește ritmul contracțiilor, iar rezecția polului inferior o accelerează, alții situează nodul sinusal foarte proximal în basinet, pe baza frecvenței mai mari a contracțiilor spontane în calice și părțile juxtacaliceale ale basinetului (83), alții contestă existența unui *pacemaker* în basinet, deoarece legarea arterei renale, care ar trebui să-l altereze prin asfixia consecutivă, nu influențează peristaltismul și, în sfîr-

șit, alții susțin că nodul sinusal ar fi localizat la joncțiunea pieloureterală, deoarece aici există o activitate electrică negativă față de segmentele ureterale mai distale (89) și pentru că în basinet nu există modificări semnificative de presiune.

Dar se admite că nu este obligator ca celulele nodului sinusal să difere structural de alte celule musculare, fiind suficient doar ca excitabilitatea lor să fie mai mare comparativ cu a altor celule musculare pentru a căpăta proprietăți de *pacemaker*. În acest sens s-a dovedit hiperexcitabilitatea și labilitatea electrică a basinetului, precum și faptul că celulele musculare ale ureterului au o activitate electrică diferită în diverse segmente și ca urmare se înregistrează două tipuri de variații ale potențialului membranar, unele mici și lente, însoțite de creșteri ale tonusului muscular, propagate pe o distanță mică, probabil controlate de nodul sinusal și altele caracterizate prin virfuri, care însoțesc contracțiile regulate. Celulele nespecializate pot căpăta funcție de nod sinusal consecutiv sumării potențialelor subliminare ale unui mare număr de celule, generînd un potențial de acțiune propagat. Nespecificitatea relativă a celulelor cu rol de *pacemaker* ar putea explica faptul că în condiții patologice diverse segmente ureterale pot prelua rolul de nod sinusal. De altfel *in vitro* orice segment ureteral, care are o lungime de cel puțin 2,5 cm, poate să prezinte contracții ritmice spontane, dar nodurile sinusale secundare au o activitate mai puțin regulată, mai relativă, cu descărcări paroxistice separate de diastole, ineficiente pentru transportul urinei (83).

2. *Distensia sau distorsiunea mecanică* a pereților sistemului pieloureteral declanșează contracții și chiar influențele nodului sinusal se pare că necesită un oarecare grad de distensie a căilor urinifere. S-a emis ipoteza că motricitatea acestor conducte ar fi

consecința distensiei peretelui caliceal, care expulzează urina în basinet pe care îl destinde, declanșând o sistolă basinetală, urmată de expulzia unei anumite cantități de urină în ureterul superior, a cărui distensie este urmată de contracții ritmice, care transportă boluri succesive de urină în vezică. Conform acestei ipoteze activitatea contractilă a sistemului pieloureteral ar depinde direct de volumul urinar secretat de rinichi și, deci, ar trebui să se oprească în condiții de anurie. Dar undele peristaltice sînt prezente și în lipsa secreției urinare — *dry runs*, — iar bontul ureteral după nefrectomie își păstrează activitatea contractilă spontană.

Distensia ureterală poate declanșa contracția oricărui nivel al ureterului cu condiția ca gradul și viteza distensiei să depășească un anumit prag. În principiu această contracție se propagă în ambele direcții, dar atunci cînd distensia este produsă de sosirea unui bol urinar proximal undele de contracție se pot propaga numai distal, deoarece segmentul proximal se află în perioada refractară. Distensia ureterală produsă de bolul urinar favorizează propagarea unei peristaltice generată în nodul sinusal, deoarece provoacă o anumită depolarizare a celulelor musculare și le mărește excitabilitatea, ambeleme canisme potențîndu-se reciproc în a facilita transportul urinii.

Bolul urinar nu este împins întotdeauna cu o forță suficientă ca să poată destinde ureterul cu pereții colabați și de aceea urina se acumulează temporar, constituind cistoizii (*spindles*), pînă ce o nouă undă de contracție provoacă dilatația critică a ureterului care precede unda contractilă. Radiologic se disting trei cistoizi de lungime variabilă, care se produc cu regularitate: lombar, sacroiliac și pelvin; cel superior propagă contracția chiar dacă este blocată scurgerea urinii, iar ceilalți doi pre-

zintă adesea un „răspuns de distensie“, care se opune contracției prin propagare, observat în special în obstrucții, cînd presiunea intraureterală crește foarte mult.

3. *Sistemul nervos vegetativ* s-a susținut de unii autori că ar coordona peristaltismul pieloureteral, fie prin intermediul influențării activității nodului sinusal (situat în partea superioară a tractului urinar), fie determinînd direct contracția musculaturii netede din pereții acestor structuri. S-a menționat anterior că în peretele ureteral se găsesc fibre vegetative adrenergice și colinergice, foarte puține în basinet și la nivelul joncțiunii pieloureterală, foarte abundente în segmentele distale ale ureterului și la joncțiunea uretero-vezicală. Stimularea nervilor splanhnici sau a pediculului renal produce prin intermediul fibrelor α -adrenergice, creșterea tonusului și peristaltismului ureteral, mai ales în porțiunile proximale ale ureterului (14), iar stimularea nervului hipogastric exercită același efect, în special în porțiunile ureterale inferioare. În schimb, denervarea pediculului renal și decapsularea sînt urmate de efecte cronotrop și inotrop negative, oprirea peristaltismului și dilatarea ureterului timp de 3 luni după operație.

Cercetări asupra influențelor mediatorilor simpatici și ale inhibitorilor lor asupra motilității pieloureterale, efectuate pe ureterul izolat sau pe ureterul *in situ*, au furnizat rezultate contradictorii, din cauza unor tehnici inadecvate. Studiile pe ureterul izolat de obicei au fost efectuate cu doze extrem de mari, de aceea rezultatele obținute sînt lipsite de valoare pentru condiții fiziologice sau patologice, iar cercetările efectuate cu hidroforograf, aparat care măsoară efectul drogurilor asupra motilității pieloureterale prin variațiile fluxului urinar, sînt de asemenea criticabile, deoarece frecvența picăturilor de urină, înregistrată de

acest aparat, nu era concordantă cu contracțiile ureterale observate direct (57). Manometrele electronice, conectate cu catetere închise pline cu lichid, introduse mai recent în practica investigației clinice, înregistrează contracțiile ureterale asociate sau nu cu un transport de urină. Dar și această metodă poate furniza rezultate eronate, deoarece amplitudinea presiunii poate să nu fie un indice adecvat al forței contractile, creșterea tonusului ureteral putând fi asociată cu diminuarea diametrului lumenului său fără modificări ale presiunii ureterale de repaus, iar substanțele testate (catecolaminele) pot influența peristaltismul ureteral prin modificări ale fluxului urinar, sau ale irigației ureterale, fără a acționa direct asupra ureterului. În sfârșit, trebuie subliniat că activitatea ureterală poate să prezinte variații spontane și, mai ales, după introducerea de catetere *à demeure*.

Numeroase cercetări au evidențiat importanța catecolaminelor în controlul motilității pieloureterale în condiții fiziologice. Astfel atât la om cât și la cîine s-a demonstrat prezența în ureter atât a epinefrinei cât și a norepinefrinei, mobilizabile sub influența rezerpinei, precum și proprietatea ureterului de a capta norepinefrina marcată administrată sistemic (14). Epinefrina exercită un efect stimulant puternic asupra activității motorii a ureterului izolat, iar izoproterenolul — stimulator puternic al β -receptorilor adrenergici — diminuează sau chiar oprește peristaltismul atât pe ureterul izolat, cât și *in situ*, efect care dispare după blocarea β -receptorilor (41). Efectul stimulant al catecolaminelor este inversat de fenoxibenzamină (α -blocant adrenergic). Aceste rezultate dovedesc existența de receptori adrenergici în bazineț și ureter, importanță majoră avînd în special α -receptorii a căror activare stimulează frecvența și amplitudinea contracțiilor. De altfel se cunoaște faptul că în stările de stres pot apare

colici nefretice ca urmare a descărcărilor de norepinefrină, iar într-o proporție de 68% colicile nefretice dispar prin administrare de blocați ai α -receptorilor și stimulanți ai β -receptorilor adrenergici (45). Stimularea β -receptorilor adrenergici, pe care unii autori i-au găsit doar în segmentele distale ureterale, exercită efecte mai slabe și mai puțin constante, caracterizate prin diminuarea frecvenței și amplitudinii contracțiilor, a tonusului și presiunii de bază. Cu toate că atât epinefrina cât și norepinefrina stimulează frecvența contracțiilor, nu s-a precizat dacă măresc și inotropismul ureteral, înregistrările de tensiune demonstrînd o sumă incompletă a forțelor contractile locale.

Efectele menționate ale catecolaminelor și inhibitorilor lor dovedesc că celulele musculare pieloureterale sînt dotate cu receptori adrenergici (α și β), dar nu și existența unei inervații simpatice funcționale, dovadă fiind absența alterărilor activității peristaltice ureterale, sau a fenomenului de hipersensibilizare de denervare, după epuizarea rezervelor de norepinefrină din fibrele adrenergice ale acestor structuri prin 6-hidroxiopamină — simpatectomia chimică (86). Unii autori (20) au emis ipoteza că influența sistemului adrenergic s-ar exercita prin intermediul celulelor cromafine inervate de fibre adrenergice, celule dotate cu capacitatea de a secreta histamină și serotonină, care ar proteja mucoasa ureterală față de agenții nocivi și ar mări sensibilitatea ei la modificări ale compoziției urinii (82).

Influența sistemului parasimpatic asupra motricității pieloureterale este mai puțin elucidată, cu toate că s-a evidențiat la mamifere și la om prezența colinesterazei și a fibrelor colinergice la ambele capete ale ureterului (20), fibrele postganglionare fiind situate în special în jurul fasciculelor musculare. Unii autori nu au obținut

nici un efect după stimularea pneumogastricului și a nervilor pelvini și nici după doze de fizostigmină care măresc semnificativ motilitatea intestinală. Dar dozele mari de acetilcolină stimulează peristaltica ureterală atât *in vitro* cât și *in vivo*, efect blocat de atropină. Stimularea nervilor pelvini influențează motilitatea ureterală numai dacă vezica era plină și nu aveau nici un efect dacă vezica era goală. Deci influențele parasimpaticului și ale substanțelor colinergice asupra sistemului pieloureteral sînt slabe, variabile la diverse specii și uneori prezente numai în anumite condiții speciale.

Din datele menționate reiese că stimularea sau secționarea nervilor vegetativi ai sistemului pieloureteral nu permite a se face o disjuncție clară între efectele directe asupra contractilității și cele secundare modificărilor irigației sau ale diurezei. Cît privește ganglionii intramurali adrenergici și colinergici, evidențiați în peretele basinetului și mai ales la joncțiunea uretero-

vezicală, nu par determinanți pentru inducerea peristaltismului ureteral, dar, probabil, că dețin un rol în coordonarea funcțională a segmentului inferior al ureterului și a vezicii. De altfel după transplantare renală, care întrerupe toate legăturile nervoase ale sistemului excretor urinar, nu s-au observat modificări importante ale peristaltismului ureteral și nici vreo atrofie musculară (81), iar ganglioplegicele și stimulanti ganglionari (DMPP), nu influențează activitatea motorie a ureterului (14). În concluzie se poate spune că atât sistemul vegetativ extrinsc cât și cel intramural pot influența activitatea pieloureterală, dar nu sînt necesari pentru a induce sau a propaga undele peristaltice. Generarea stimulilor ritmici care determină undele peristaltice este probabil de origine miogenă (nodul sinusal), iar rolul sistemului vegetativ este de modulator al acestei activități bazale și de coordonator al adaptării acestei activități la condițiile fiziologice variabile.

Acumularea, conținutul și evacuarea urinei

Urina elaborată permanent de rinichi este descărcată ritmic de uretere în vezica urinară, organ cu musculatură netedă puternică avînd funcție de rezervor în perioadele intermicionale și de organ evacuator în timpul micțiunilor. Acumularea urinară în vezică decurge lent și este inconștientă, în timp ce evacuarea vezicală este un act conștient care se realizează rapid. În condiții obișnuite micțiunea are loc numai după ce acumularea urinei în vezică a atins capacitatea fiziologică vezicală declanșînd senzația necesității de a urina, dar omul poate urina și voluntar atunci cînd vezica este doar parțial umplută. Cîinele mascul poate de asemenea urina cînd vezica nu este

plină, acesta fiind un act reflex complex controlat hormonal (48).

Acumularea urinei în vezică este posibilă datorită anumitor proprietăți intrinseci ale musculaturii detrusorului, iar conținutul vezicală este asigurată prin mecanisme neurovegetative. Evacuarea vezicală prin actul micțiunii este un proces extrem de complex, cu control reflex și voluntar, coordonat de centri medulari, la rîndul lor, facilitați sau inhibați de numeroși alți centri nervoși supraetajați și se realizează grație coordonării adecvate a contracției musculaturii detrusorului, simultan cu relaxarea aparatului sfincterian neted și striat al colului vezical.

Anatomia funcțională a vezicii urinare

Adaptată perfect pentru funcțiile de rezervor și de evacuare urinară, vezica urinară este un adevărat complex neuromuscular. Vezica urinară, derivată embriologic din porțiunea urogenitală a cloacei, este constituită dintr-o porțiune sferică — fundul sau calota — și o porțiune scurtă cilindrică — uretra posterioară —, care include uretra posterioară și membranoasă la bărbat și porțiunea corespunzătoare a uretrei la femeie. Cele două porțiuni ale vezicii constituie o unitate funcțională.

Vezica urinară este căptușită spre interior de o mucoasă impermeabilă constituită din câteva straturi de epiteliu stratificat, ale cărui celule, turrite spre suprafață și cuboide în profunzime, sînt situate pe o *lamina propria* fibroelastică, denumită uneori submucoasă în mod incorect, deoarece tractul urinar nu posedă o adevărată *muscularis mucosae*. Celulele de tranziție ale mucoasei vezicale au proprietatea de a putea aluneca una peste alta, mărind astfel suprafața mucoasei pe socoteala grosimii stratului celular, fără întreruperea continuității epiteliului (8). De aceea mucoasa este formată din 5—6 rînduri de celule cînd vezica este goală și numai din 2—3 rînduri cînd vezica este destinsă.

Musculatura netedă puternică a pereților vezical, amestecată cu o considerabilă cantitate de țesut elastic, mai ales la nivelul colului vezical și de-a lungul uretrei posterioare, are o structură extrem de complexă. Clasic se consideră că musculatura netedă a calotei vezicale — detrusorul — este alcătuită din 3 straturi concentrice: un strat intern longitudinal de fibre, care se termină înconjurînd uretra posterioară la bărbat și aproape întreaga uretră la femeie, un strat mijlociu circular ale cărui fibre se răsîndesc

la nivelul trigonului vezical, înconjoară fața anterioară și fețele laterale ale zonei cervico-trigonale și se termină pe marginile laterale ale trigonului și un strat extern longitudinal, care spre bază trimite un contingent de fibre posterioare ce se inseră pe trigon și un alt contingent mai puternic de fibre postero-laterale ce se distribuie uretrei posterioare la bărbat și aproape întregii uretre la femeie (51). Cercetări mai minuțioase nu au putut confirma această descriere. Unii autori (2) susțin că fasciculele musculare ale detrusorului, la început longitudinale, devin apoi circulare și trec dinaintea înapoia vezicii sau invers, apoi pătrund în profunzime, se încrucișează cu fasciculele musculare din partea opusă, trec în stratul muscular profund al pereților laterali ai vezicii și, după o nouă încrucișare, devin longitudinale. Fasciculele longitudinale din peretele vezical anterior se continuă în pereții anteriori și laterali ai uretrei posterioare și formează musculatura colului vezical, iar fasciculele longitudinale din peretele vezical posterior se termină în trigon. Alți autori (8) au ajuns la concluzia că la nivelul calotei vezicale detrusorul ar fi alcătuit dintr-o rețea de fascicule musculare anastomozate fără nici o orientare precisă.

Musculatura trigonului vezical este continuarea directă a fibrelor musculare ureterale, contracția fibrelor sale determinînd deplasarea în jos și închiderea orificiilor ureterale. În părțile superficiale ale musculaturii trigonale se află fibre musculare transversale, constituind anse cu diametrul în scădere, care înconjoară orificiul vezical și se termină în peretele antero-lateral al uretrei posterioare — sfincterul trigonal. Contracția acestor fibre, care nu deține nici un rol în micțiune, închide orificiul vezical și previne refluxul spermei în vezică.

Colul vezical se admite clasic că ar fi prevăzut cu 2 sfinctere, unul intern neted și celălalt extern striat, care ar

controla continența și, respectiv, evacuarea vezicii. Unii autori (8) nu recunosc însă existența unui adevărat sfincter circular neted, ci doar o acumulare minoră de fibre musculare netede, fasciculele arcuindu-se spre colul vezical și apoi îndepărtându-se de el, ceea ce sugerează că prin contracția lor s-ar realiza mai degrabă deschiderea, decât închiderea colului vezicii. Alți autori (2) descriu fascicule musculare netede dispuse în ansă în jurul orificiului vezical, a căror contracție ar deschide orificiul intern al colului și a căror întindere l-ar închide. Observațiile clinice au precizat că orificiul intern al vezicii, închis în timpul perioadei de acumulare urinară, se deschide în timpul micțiunii prin contracția fibrelor musculare care trec din vezică în perețele uretral. De aceea se admite că fibrele musculare bazale ale detrusorului se continuă cu cele ale sfincterului intern neted, fiind astfel aranjate încât contracția detrusorului relaxează fibrele periuretrale (sfincterul), explicând de ce sfincterul intern nu poate fi deschis sau închis independent de contracția sau relaxarea detrusorului.

La nivelul uretrei membranoase la bărbat și în treimea inferioară a uretrei la femeie există un „sfincter” extern striat, partea a diafragmului urogenital, având funcția de a închide (sau deschide) voluntar orificiul colului vezical. Musculatura diafragmului pelvin (mușchii pubococcigieni, iliococcigieni și puborectali), suspendată între pelvis, cercul tendinos al mușchiului obturator și coccis, deține un rol fundamental în controlul actului micțiunii, deoarece pereții uretrei, similar celor ai rectului și vaginului, sînt atașați musculaturii diafragmului pelvin pe care îl străbat. Contracția musculaturii perineale produce scurtarea diafragmului urogenital, cu ridicarea vezicii și prostatei și întinderea uretrei, rectului și vaginului. Prin cineradiografie s-a arătat că prin contracția voluntară a mușchiului compresor al

uretrei, concomitent cu ridicarea bazei vezicii, datorită contracției mușchilor perineali, se oprește micțiunea și materialul radioopac acumulat în uretra proximală trece înapoi în vezică, iar contracția mușchilor bulbocavernoși și ischiocavernoși produce expulzia restului de substanță de contrast din uretra subdiafragmatică. La femei porțiunea proximală a sfincterului este constituită din fibre ale mușchilor pubococcigieni, care formează un evantai în jurul părții posterioare a uretrei proximale și a colului vezical, porțiunea mijlocie a sfincterului este formată din fibre care înconjoară segmentul membranos al uretrei, iar porțiunea anterioară a segmentului subdiafragmatic al uretrei este susținută de anse de fibre din mușchii bulbocavernoși. La bărbat musculatura striată sub vârful prostatei, structurată în formă de potcoavă cu deschizătura dorsal, încercuind deci numai parțial uretra, provine din musculatura trigonului și în porțiunea subdiafragmatică a uretrei din mușchii bulbocavernoși, asigurând prin contracția ei evacuarea conținutului uretral la sfîrșitul micțiunii sau după ejaculare.

Uretra este un simplu conduct membranos prin care se scurge urina în jet continuu în timpul micțiunii. În interior uretra este căptușită de o mucoasă formată dintr-un epiteliu care se modifică progresiv, trecînd de la tipul stratificat prismatic, la cel pseudostratificat cilindric și apoi la tipul pavimentos spre extremitatea terminală, unde se continuă cu epiteliul cutanat. La bărbat uretra peniană este cuprinsă în corpul spongios. Segmentele uretrale prostatic și membranos la bărbat și partea corespunzătoare a uretrei la femeie sînt înconjurate de musculatură netedă și striată, descrisă anterior sub denumirea de sfincterele uretrei.

Inervația vezicii, colului vezical și a sfincterelor colului. Aceste structuri, care din punct de vedere funcțional

constituie o unitate, au o inervație extrem de complexă, intrinsecă și extrinsecă.

Inervația intrinsecă constă din grupe de celule ganglionare situate în grosimea detrusorului, mai abundente în partea postero-inferioară a vezicii. Acești neuroni pot asigura tonusul și automatismul detrusorului, după cum dovedește faptul că fișii de vezică de iepure puse în baia de organe, în condiții convenabile, continuă să aibă o activitate spontană contractilă ritmică (8). Suspendarea unei vezici izolate în ser și umplerea ei printr-un ureter cu soluție salină caldă este urmată de apariția unor contracții ritmice și la un anumit nivel de distensie de o contracție puternică care evacuează vezica (Müller 1919). Dar inervația intramurală nu poate asigura o micțiune normală și de aceea, după deconectarea nervoasă a vezicii prin leziuni medulare, se instalează retenție de urină (a se vedea „vezica autonomă”).

Inervația extrinsecă sensibilă și motorie este asigurată de sistemul vegetativ parasimpatic și simpatic și de sistemul cerebrospinal. Cercetările experimentale și clinice au precizat că atât funcția de contenție cât și cea de evacuare vezicală sunt controlate reflex, pe baza impulsurilor provenite de la receptorii vezico-cervicali. Integrarea impulsurilor vezicale se face în centrul sacrolombar al micțiunii, controlați de centri supramedulari situați la diverse niveluri ale nevraxului până în scoarța cerebrală, de unde pornesc impulsurile eferente pentru declanșarea voluntară a micțiunii.

Controlul medular al micțiunii

Micțiunea este fundamental un act reflex medular facilitat sau inhibat de centri nervoși superiori și supus facilitării și inhibiției voluntare. Similar oricărui reflex, micțiunea reflexă are ca

substrat morfologic un arc reflex constituit din receptori, căi aferente, centri vegetativi situați în partea inferioară a măduvei și căi eferente care influențează direct musculatura vezico-cervicală.

Terminațiile sensitive receptoare, prezente în toate straturile peretelui vezical, sînt de mai multe tipuri, unele încapsulate (corpusculii Pacini cu capsulă groasă lamelată și terminație nervoasă simplă, corpusculii Golgi-Mazzoni cu capsulă subțire și terminație nervoasă încolăcită „corpusculii genituali” cu fibre nervoase complexe ramificate și fin încapsulate), altele neîncapsulate (corpusculii Krause cu terminații larg încolăcite, spiralete, terminațiile nervoase libere, corpusculii alungiți Ruffini constituiți din terminații nervoase complex ramificate). În straturile superficiale ale peretelui vezical sînt prezenți numeroși corpusculi Pacini, mai ales în regiunea trigonului, în stratul muscular se află atât terminații încapsulate cât și neîncapsulate, caracteristice fiind în special terminațiile foarte complex ramificate, în submucoasă terminațiile receptoare sînt similare celor din stratul muscular, iar în stratul epitelial se găsesc atât terminații nervoase libere cât și terminații arborescente, ramificate.

Variatele aspecte morfologice ale terminațiilor nervoase receptoare nu corespund obligator unor diferențieri funcționale, dovadă fiind faptul că o singură fibră dă atât terminații încapsulate cât și neîncapsulate (92). Cercetări electrofiziologice, constînd în înregistrarea potențialelor de acțiune din fibre izolate ale plexului pelvin, au precizat că majoritatea terminațiilor nervoase din vezică sînt receptori de distensie. Descărcările de potențiale, absente sau rare și neregulate cînd vezica este goală, cresc progresiv pe măsura umplerii vezicii, putînd deveni chiar continue (39). Deoarece distensia pasivă și contracția activă stimulează receptorii vezicali numai cînd apar

simultan, dar nu și separat, se admite că terminațiile nervoase vezicale sînt receptori de tensiune aranjați în serie cu fibrele musculare (39). Terminațiile nervoase vezicale se comportă asemănător fusurilor neuromusculare, deoarece pe fișile de mușchi vezical cu inervație păstrată, supuse la întindere cu diverse greutateți, s-a demonstrat existența unei relații între frecvența potențialelor de acțiune și greutatea cu care sînt întinse.

Înregistrarea la ciine a potențialelor din fibre nervoase aparținînd nervilor hipogastrici, pelvici și rușinoși în timpul distensiei pasive și al contracției active vezicale, a precizat existența mai multor tipuri de terminații receptoare și anume, pe de o parte, terminațiile situate în grosimea peretelui vezical, la rîndul lor, de două subtipuri: unele cu adaptare rapidă, stimulate de modificările rapide ale conținutului vezical și de contracția detrusorului și altele cu adaptare lentă, stimulate de creșterea presiunii intravezicale și, pe de altă parte, terminațiile situate în părțile exterioare ale peretelui vezical, stimulate de modificările poziției vezicii sau de alterările presiunii pulsului.

Micțiunea reflexă poate fi inițiată prin distensia vezicii care declanșează contracții ale detrusorului, dar evacuarea completă a vezicii depinde de menținerea contracției detrusorului, care este datorată impulsurilor proprioceptive (2). Cît privește receptorii situați spre suprafața externă a vezicii, probabil că ei nu dețin o importanță majoră în micțiune. Impulsurile centripete de la acești receptori se transmit prin nervii hipogastrici și rușinoși, distensia uretrei fiind urmată de descărcări de potențiale de acțiune în nervii hipogastrici, pelvici și rușinoși, iar irigarea uretrei de descărcări numai în nervii rușinoși.

Mucoasa vezicală este sensibilă la om și la tact, durere și, probabil, la rece, deoarece irigația vezicii cu apă

foarte rece declanșează dorința de a urina și inițiază contracții ale detrusorului și relaxarea mușchilor planșeului perineal (10). Receptorii pentru durere probabil sînt terminațiile nervoase libere, corpusculii Krause ar fi receptorii pentru rece, iar corpusculii încapsulați receptori pentru distensia pasivă și contracția activă.

Sfincterul uretral extern, de a cărui activitate depinde în cea mai mare măsură continența vezicală, prezintă descărcări tonice în condiții de repaus. În timpul umplerii vezicale frecvența descărcărilor crește inițial, dar încețază cînd apar contracții vezicale, iar în timpul urinării există liniște electrică (64). Inhibiția tonusului acestui sfincter în timpul micțiunii voluntare, precum și revenirea instantanee a tonusului prin oprirea voluntară a micțiunii sînt determinate de influențe nervoase supramedulare.

Căile nervoase vezico-cervicale sînt reprezentate atît de nervi vegetativi, simpatici (nervii hipogastrici) și parasimpatici (nervii pelvici), cît și de nervi aparținînd sistemului somatic (nervii rușinoși). Toți acești nervi sînt micști, conținînd deci atît fibre aferente care conduc impulsuri de la diverși receptori vezicali, cît și fibre eferente care conduc impulsuri efectoare spre musculatura vezico-cervicală. S-au descris două circuite vegetative elementare, unul parasimpatic, celălalt simpatic, care asigură funcțiile reflexe ale vezicii.

Circuitul reflex parasimpatic

Circuitul reflex parasimpatic transmite centripet impulsuri de la receptorii de distensie din pereții vezicali pe fibre aferente care se grupează în nervii vezicali, străbat ganglionul pelvic, formează nervii pelvici (erectori), intră în măduvă prin rădăcinile posterioare S_1-S_4 și aici fac sinapsă, direct sau prin intermediul unui neuron intercalar, cu neuronii medulari parasimpatici efec-

tori. La cele mai multe animale și la om măduva sacrată și coccigiană diferă de segmentele superioare, în legătură probabil cu necesitățile coordonării activității organelor pelvine, cornul anterior fiind mai redus, în schimb, fiind mai dezvoltate cornul posterior și zona intermediolaterală. Neuronii preganglionari parasimpatici pentru detrusor și uretră se află în coloana intermediolaterală a măduvei și în coloana medioventrală în apropierea canalului ependimar, în segmentele S_2-S_4 (după alți autori S_1-S_5). Calea eferentă, motorie, a circuitului parasimpatic este constituită din axonii neuronilor medulari sacrați, care părăsesc măduva prin rădăcinile anterioare, și după ce intră în constituția nervilor pelvici (erectori), traversează ganglionul pelvic și apoi, prin nervii vezicali ajung la nivelul peretelui vezical unde fac sinapsă. Fibrele postganglionare, după un scurt traect, constituie un reticul din care sînt inervate fibrele musculare ale detrusorului, sfincterului neted al colului și al uretrei adiacente, fiecare celulă musculară primind inervație.

Circuitul parasimpatic are o importanță deosebită în actul micțiunii, deoarece servește la realizarea reflexă a contracției detrusorului și relaxarea simultană a sfincterului uretral intern. Datorită reflexelor realizate pe acest circuit are loc micțiunea reflexă la copiii pînă la 2—3 ani, precum și la pacienții cu secțiuni medulare deasupra centrului sacrat al micțiunii.

Circuitul reflex simpatic

Circuitul reflex simpatic, care conduce de asemenea impulsuri declanșate de umplerea vezicii, este constituit de fibre care intră în nervii vezicali, plexul pelvic, nervii hipogastrici, plexul hipogastric superior, nervii splanhnici lombari, pătrund în măduvă prin rădăcinile posterioare $D_{10}-L_3$ și fac sinapsa, printr-un neuron intercalar, cu neuronii simpatici din coloana inter-

mediolaterală. Prin intermediul neuronului intercalar fibrele simpatiche aferente stabilesc conexiuni cu alți neuroni sensitivi și vegetativi, astfel fiind explicată declanșarea unor reflexe vasomotorii și sudorale corelate cu distensia vezicii. Calea eferentă, motorie, a circuitului simpatic este reprezentată de axonii neuronilor simpatici din coloana intermediolaterală, care părăsesc măduva prin rădăcinile anterioare L_2-L_5 , ajung prin ramurile comunicante albe în lanțul simpatic paravertebral, unde fac sinapsă numai o parte din fibre, cea mai mare parte a fibrelor făcînd sinapsă în ganglionul mezenteric inferior, în plexul vezical sau chiar în peretele vezicii. Fibrele postganglionare trec prin nervii splanhnici lombari, plexul hipogastric superior, nervii hipogastrici, ganglionul pelvic și nervii vezicali și participă la inervația motorie a musculaturii detrusorului și a sfincterului intern, a prostatei și uretrei inferioare.

Clasic se admite că impulsurile transmise pe circuitul simpatic determină la om relaxarea detrusorului și contracția sfincterului intern neted, avînd astfel un rol important în realizarea funcției de contenție a vezicii. Cercetări mai recente au precizat însă că aceste fibre nu influențează semnificativ motilitatea corpului și a colului vezical, dar, prin acțiune asupra musculaturii trigonului și crestei interureterale, închid orificiul colului vezical în timpul ejaculării, împiedicînd pătrunderea spermei în vezică.

Controlul voluntar al micțiunii include participarea unui circuit nervos somatic, constituit din fibre aferente, care transmit informații de la nivelul receptorilor vezicii și uretrei. Aceste fibre, care semnalizează distensia vezicală și senzația necesității de a urina, urmează calea nervilor rușinoși și pătrund în măduvă mai ales prin rădăcinile posterioare S_2 și S_3 . Fibrele nervoase venite prin nervii rușinoși

și pelvici ajung la nivelul acelorași segmente medulare și se termină la fel ca acestea, făcând sinapsa cu celule din grupurile dorsal și ventral ale nucleului intermediolateral, precum și în cornul ventral al acestor segmente, care conține motoneuronii sfincterului extern striat; unele fibre se termină în cornul dorsal ale cărui celule formează originea tractului spinotalamic lateral prin care se transmit ascendent impulsurile sensibilității termice și dureroase, iar unele fibre nu se întrerup ci urcă direct pînă în bulb, trimițînd colaterale măduvei lombare. În cornul anterior al acelorași segmente sacrate se termină și fibrele eferente pontine care influențează tonusul sfincterului extern al uretrei. Fibrele eferente, motorii, părăsesc măduva, la cele mai multe animale prin rădăcinile anterioare ale segmentelor medulare S_1-S_4 , iar la om prin rădăcinile S_2 și S_4 și intră în nervii rușinoși interni. Majoritatea fibrelor sînt mari, mielinizate și se distribuie musculaturii sfincterului extern striat, dar există și fibre mici, mielinizate, care exercită efecte vasomotorii, motorii și inhibitorii asupra musculaturii netede. Stimularea electrică a rădăcinilor anterioare S_3 și S_4 la paraplegici a arătat că acestea inervează atît detrusorul cît și sfincterul extern al uretrei.

Controlul supramedular al micțiunii

Micțiunea este un reflex spinal controlat în condiții fiziologice de numeroși centri nervoși, supraspinali, care sînt informați permanent asupra stării de distensie a vezicii prin fibre ascendente care ajung la diverse niveluri, pînă la scoarța cerebrală. Ca urmare a integrării impulsurilor aferente în diverși centri se transmit pe căi eferente impulsuri care facilitează sau inhibă micțiunea, prin influențarea activității

centrilor reflecși lombosacrați. (fig. 73—74).

Influența bulbară este condiționată de impulsuri care se transmit de la nivelul centrilor medulari ai micțiunii către centrii situați în substanța cenușie a bulbului. Căile aferente — constituite din axonii celui de al doilea neuron al căii senzitive — sînt organizate în două tracturi principale:

— vagul sensitiv pelvin, tract situat în partea superficială paramediană a funiculului dorsal al măduvei, continuare directă a fibrelor sensitive din nervii pelvici și rușinoși, conduce impulsuri legate de distensia pasivă a vezicii și se termină în nucleul paraalar și tractul sacrobulbar, conținînd axonii neuronilor din grupul dorsal al nucleului intermediolateral sacrat (jumătatea sensorială a centrului sacrat al micțiunii), care se încrucișează aproape complet în segmentele sacrolombare și, după un traect ascendent în funiculul lateral, se termină în nucleii paraalar, juxtasolitar și lateral, conduce impulsuri legate de contracția vezicală. Fibrele ascendente ale celor două tracturi constituie segmentul aferent al reflexelor care implică centrii supraspinali ai micțiunii și ai micțiunii voluntare.

Terminarea în bulb a ambelor tracturi ascendente care transmit informații de la vezică, sugerează atît existența unor centri bulbari care reglează activitatea organelor pelvine, cît și a unui sistem suprabulbar de fibre nervoase care conduc mai sus impulsurile respective.

Stimularea formațiunii reticulate bulbare dorsomediale, între virful rostral al ariei *ala cinerea* și capătul caudal al decusației piramidelor, este urmată de contracția atît a vezicii cît și a rectului, iar stimularea formațiunii reticulate ventrolaterale între porțiunea cea mai rostrală a *ala cinerea* și pînă imediat sub obex produce relaxare

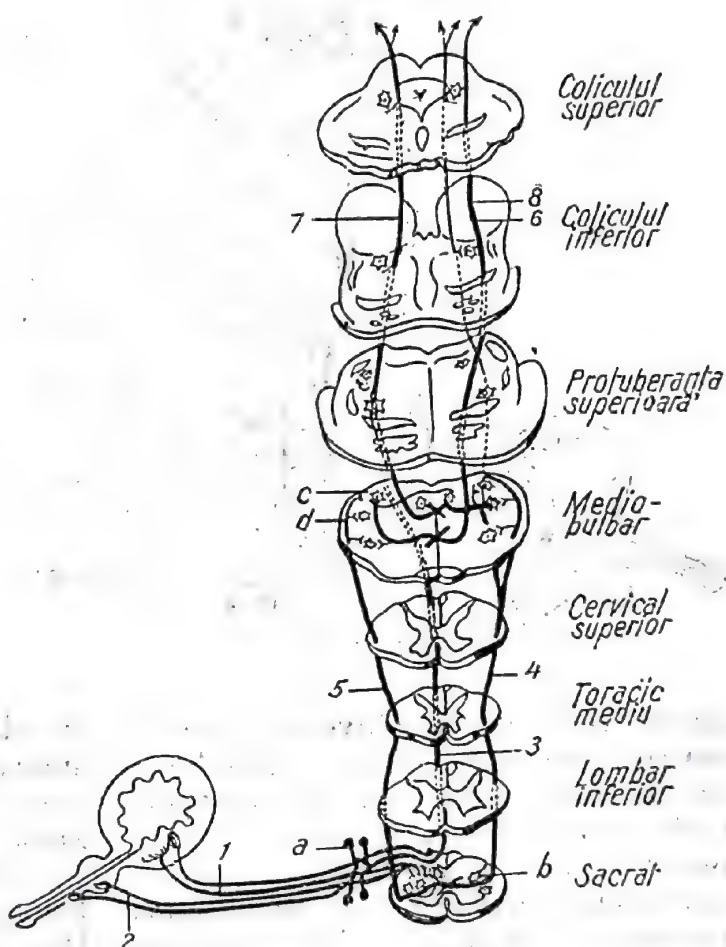
Cercetări minuțioase (48) au precizat la pisici existența a două arii bulbare, a căror excitare determină efecte antagoniste: aria situată în formațiunea reticulată laterală, între rădăcina spinală a trigemenului și oliva bulbară, producând contracția vezicii — centrul bulbar vezicoconstrictor —, iar aria situată în formațiunea reticulată dorsomedială în apropierea nucleului hipoglosului și medial de fasciculul solitar, producând relaxarea vezicii — centrul bulbar vezicorelaxant.

corelaxant de la aria mezencefalică omonimă. Neuronii nucleului paraalar trimit axoni care ajung pînă la talamus — tractul paraalaro-talamic —, trecînd prin aria vezicorelaxantă bulbară, iar axonii neuronilor din nucleul juxtasolitar urcă bilateral, pătrund în aria bulbară vezicorelaxantă, nucleul pontin al detrusorului și ariile mezencefalice facilitatoare și inhibitoare ale micțiunii și se termină în talamus — tractul juxtasolitaro-talamic.

Centrii bulbari care controlează micțiunea transmit influențele lor prin

Fig. 73 — Nucleii sensitivi și tracturile aferente ale reflexului micțiunii în trunchiul cerebral și măduva spinării la pisică.

a — ganglion al rădăcinii posterioare; b — grup dorsal al nucleului intermediolateral; c — nucleul paraalar; d — nucleul juxtasolitar; 1 — nervii pelvici; 2 — nervul rușinos; 3 — vagul sensibil pelvin; 4 — tractul sacro-bulbar (fasciculul ascendent principal controlateral); 5 — tractul sacro-bulbar (fibre ascendente ipsilaterale); 6 — tractul paraalaro-talamic; 7 — tractul juxtasolitaro-talamic (fascicul ascendent principal controlateral); 8 — tractul juxtasolitaro-talamic (fibre ascendente ipsilaterale) (reprodus după Kuru M., 1965).



Centrii bulbari sînt conectați în ambele sensuri cu centrii nervoși superiori și, la rîndul lor, influențează activitatea centrilor medulari ai micțiunii. Centrul vezicoconstrictor primește fibre de la centrii omonimi din punte și mezencefal, iar centrul vezi-

tracturile reticulospinale lateral și ventral. Tractul reticulo-spinal lateral, conținînd fibre de proveniență mezencefalică, pontină și bulbară, descinde în măduvă imediat ventral față de tractul piramidal lateral și de la mijlocul segmentului lombar în partea superfi-

cială a coloanei dorsolaterale și, fără a se încrucișa pînă în regiunea lombară inferioară unde o parte trec de partea opusă, se termină în nucleul intermediolateral al segmentelor lombosacrat — centrul vezicomotor sacrat — și în

impulsuri inhibitoare pentru detrusor, stimularea electrică a acestui tract fiind urmată de relaxarea marcată a vezicii.

Răspunsurile vezicale obținute prin stimularea centrilor bulbari constrictor

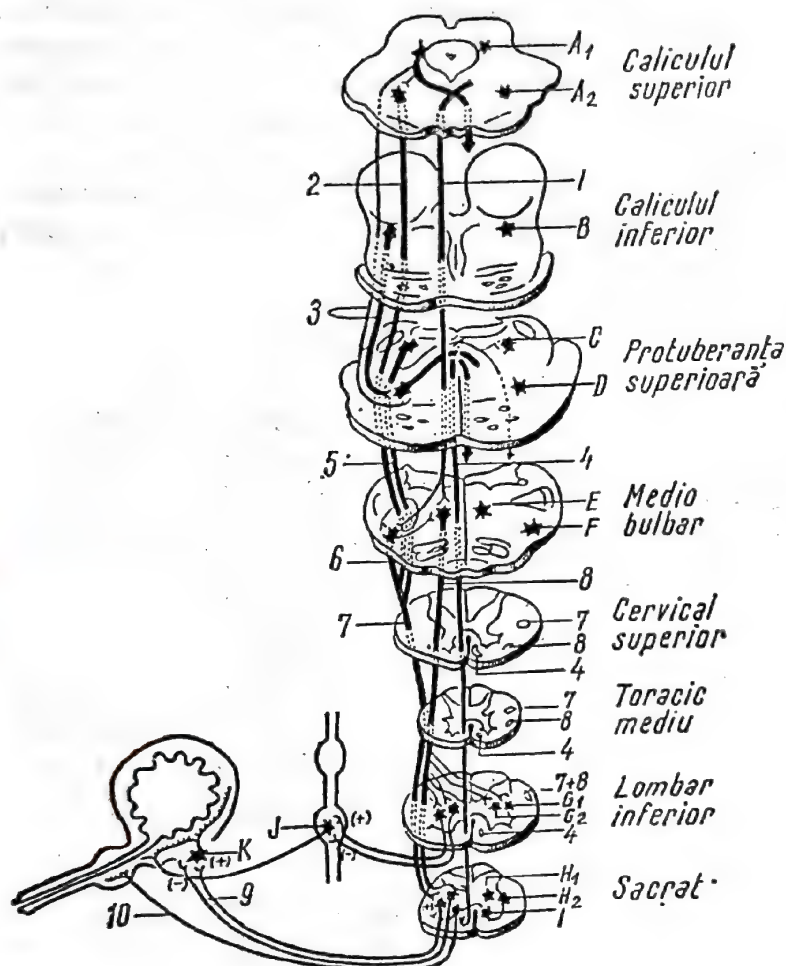


Fig. 74 — Nucleii motori și tracturile eferente ale reflexului micțiunii în trunchiul cerebral și măduva spinării la pisică.

A₁ — aria mezencefalică facilitatoare (originea tractului tecto-bulbo-sacrat); B — aria mezencefalică inhibitoare; C — nucleul detrusor pontin; D — nucleul pontin al sfincterului uretral extern; E — centrul bulbar vezicorelaxator; F — centrul bulbar vezicoconstrictor; G₁ — centrul lombar vezicomotor (inhibitor); H₁ centrul sacrat vezicomotor (inhibitor); H₂ — centrul sacrat vezicomotor (excitator); I — nucleul sacrat pentru sfincterul uretral extern; J — ganglion simpatic lombar; K — plexul vezical; L — tractul tecto-bulbar; 2 — tractul mezencefalo-bulbo-sacrat; 3 — tractul tecto-pontin; 4 — tractul medial reticulo-spinal; 5 — tractul ponto-bulbo-sacrat; 6 — tractul bulbo-sacrat; 7 — tractul reticulo-spinal lateral; 8 — tractul reticulo-spinal ventral; 9 — nervul pelvic; 10 — nervul rușinos.

cornul ventral al măduvei sacrate — centrul sfincterian sacrat. Stimularea acestui tract produce o facilitare importantă a contracției vezicale. Tractul reticulo-spinal ventral conține fibre centrifuge provenite din formațiunea reticulată medială care, situate în funiculul lateral, se încrucișează parțial sub mijlocul segmentului lombar și se termină în nucleul intermediolateral al măduvei sacrate (centrul vezicomotor sacrat) și probabil că trimite fibre colaterale și celulelor cornului anterior al măduvei sacrate (centrul sfincterian sacrat). Prin acest tract se transmit

și relaxant ai vezicii depind de presiunea intravezicală, la presiuni scăzute stimularea centrului vezicorelaxant fiind fără efect, stimularea centrului vezicocontractant provocând contracția puternică a vezicii, iar stimularea simultană a ambilor centri arătând că efectul vezicorelaxant reduce mult pe cel vezicocontractant; la presiuni intravezicale ridicate răspunsul relaxant este intensificat și cel contractant este inhibat, iar stimularea simultană provoacă efect vezicocontractant, în timp ce efectul vezicorelaxant este redus cît se menține

stimularea centrului vezicoconstrictor; la presiuni intermediare se obțin atât efecte contractante cât și relaxante, iar stimularea simultană a ambilor centri produce un răspuns bifazic, întâi contracție și apoi relaxare vezicală. Între centrul vezicocontractant de o parte și ambii centri vezicorelaxanți s-au evidențiat conexiuni anatomice, prin care se transmit probabil influențele inhibitoare când este stimulat centrul bulbar vezicocontractant; de asemenea, au fost demonstrate conexiuni anatomice între cei doi centri relaxanți vezicali, stimularea unuia fiind urmată de o activitate sincronă bilaterală (48).

Centrul vezicorelaxant se presupune că ar deține un rol important în timpul acumulării urinei în vezică prin inhibarea contracțiilor vezicale. Când se ajunge însă la un anumit nivel critic de distensie, inhibiția este inversată și vezica se contractă reflex. Dar, ca urmare a contracției crește presiunea intravezicală, facilitând din nou activitatea centrului vezicorelaxant și întrerupând contracțiile vezicale. De aceea, pentru a se realiza evacuarea completă a vezicii, intervine un mecanism suprabulbar care eliberează vezica de sub influența centrului vezicorelaxant bulbar și, concomitent, activează centrul vezicocontractant.

Stimularea electrică a capătului central al nervului pelvic secționat determină contracția atât a vezicii cât și a mușchilor abdominali. Fibrele aferente ale acestui reflex intră în măduvă în segmentele S_1 și S_2 , fibrele celui de al doilea neuron urcă în special prin tractul sacro-bulbar controlateral și se termină într-un centru situat în formațiunea reticulată laterală în apropierea centrului vezicomotor (93). Activitatea integrată vezicoabdominală, obișnuit asociată și cu relaxarea mușchilor perineali, — reflexul pelvico-perineo-abdominal —, deține un rol important în efectuarea micțiunii la om.

Influența pontină asupra micțiunii a fost preconizată de Barrington (4), care a descris un număr de 7 reflexe micționale, dintre care două cu centrul mezencefalic, caracterizate prin declanșarea de contracții vezicale ca urmare a distensiei vezicale și a irigației uretrei cu apă. Aceste reflexe sînt abolite de transecțiunea măduvei cervicale superioare și a măduvei toracice, dar nu și de o secțiune rostrală față de mijlocul mezencefalului, dovedind existența unor centri care controlează tonusul vezical în trunchiul cerebral, între *calamus scriptorius* și mezencefal. Cercetările efectuate pe pisici (5) au permis precizarea existenței a doi centri situați în puntea rostrală cu influență asupra micțiunii: unul în formațiunea reticulată dorsolaterală, în zona dintre pedunculul superior și porțiunea rostrală a punții, a cărui lezare bilaterală este urmată de imposibilitatea evacuării vezicii și a cărui excitare determină contracția puternică a detrusorului (nucleul pontin al detrusorului) și celălalt care se extinde din porțiunea inferioară a apeductului pînă la jumătatea laterală a planșeului ventriculului IV, a cărui lezare bilaterală determină pierderea permanentă a necesității de a urina, iar stimularea sa produce relaxare vezicală.

Nucleul pontin al detrusorului este conectat printr-un puternic sistem de fibre descendente cu centrul bulbar vezicoconstrictor și vezicorelaxant de ambele părți, iar alt sistem de fibre intră în constituția tractului reticulospinal lateral și, după o nouă decusație în segmentul lombar, se termină în nucleii sacrați intermediolaterali din ambele părți. Fibrele ascendente ale acestui nucleu intră în fasciculul tegmental Forel, împreună cu fibre din nucleul spinal al trigemenului, din nucleul juxtasolitar bulbar și din nucleul gustativ și se termină în nucleii talamici ventral și medial și în substanța cenușie centrală a mezencefalului. Fibrele de origine bulbară ale

fasciculus tegmental trec prin centrii bulbari vezicorelaxanți din ambele părți, iar cele care au originea, sau doar trec prin nucleul pontin al detrusorului, pătrund în aria legată de pierderea necesității de a urina. De la nucleul a cărui stimulare produce relaxarea vezicii pomește o masă importantă de fibre, care, după ce se încrucișează parțial în punte, coboară în fasciculus longitudinal medial al punții și bulbului, apoi intră în tractul reticulospinal medial și se termină în cornul anterior al măduvei sacrate, după ce pe parcurs a trimis colaterale ambilor centri vezicorelaxanți bulbari. Stimularea acestei zone pontine produce creșterea descărcărilor pe electromiograma sfincterului uretral extern, de aceea a fost denumită „aria care controlează sfincterul extern” (48), în timp ce stimularea nucleului pontin al detrusorului inhibă puternic aceste descărcări. Dacă în timpul stimulării prelungite a nucleului detrusorului este stimulat nucleul pontin care controlează sfincterul extern, apare o descărcare spre acest sfincter, iar când încetează stimularea nucleului detrusorului apare o descărcare spre sfincterul uretral extern (48). Aceste cercetări sugerează că prin fasciculus reticulospinal medial sînt transmise impulsuri tonice pentru sfincterul uretral extern din aria pontină menționată.

Influența mezencefalică asupra micțiunii este dovedită de faptul că, după decerebrare (transsecțiunea trunchiului cerebral sub colicului inferior), reflexul de micțiune este declanșat de un volum lichidian mult mai mic (5), iar transsecțiunea sub colicului inferior abolește reflexul micțiunii, nu mai apare nici o contracție suficientă pentru evacuarea vezicii, se instalează retenție și vezica se golește prin prea plin. Stimularea unor puncte, lateral de comisura posterioară și pe linia mediană ventral față de apeduct, a produs contracții vezicale puternice

după o perioadă de latență foarte scurtă (51). Cercetări experimentale au precizat că în mezencefal există doi centri care controlează micțiunea și anume: un centru vezicoconstrictor, situat la nivelul colicului superior și intercolicular și un centru vezicorelaxant în regiunea intercoliculară și a colicului inferior. Stimularea anumitor puncte din aria vezicorelaxantă a fost urmată de răspunsuri diferite în funcție de presiunea intravezicală, la presiuni scăzute stimularea aceluiași punct cu aceeași intensitate producînd contracția puternică a vezicii. Din aceste două arii mezencefalice pornesc fibre descendente care influențează motilitatea vezicii. Din aria vezicofacilitatoare mezencefalică coboară două grupe separate de fibre, un grup de fibre intră în tractul tecto-bulbar, care se încrucișează în decusația tegmentală dorsală și prin fasciculus longitudinal predorsal conectează centrul mezencefalic facilitator, dintr-o parte, cu centrii vezicorelaxanți bulbari de ambele părți și cu centrul vezicoconstrictor bulbar de partea opusă, iar celălalt grup de fibre coboară de aceeași parte, formînd un fasciculus comun cu fibrele rubro-spinale încrucișate și, după ce dă abundente colaterale centrului bulbar vezicoconstrictor ipsilateral, intră în tractul reticulo-spinal lateral, împreună cu fibre din nucleul pontin al detrusorului și din nucleul vezicoconstrictor bulbar și se termină în coloana intermediolaterală a măduvei lombosacrate. Impulsurile descărcate prin aceste fibre eliberează de sub influențele centrului vezicorelaxant bulbar și facilitează centrii vezicoconstrictori pontin, bulbar și sacrat (48). Din aria mezencefalică inhibitoare pornesc fibre care se termină în formațiunea reticulată ventrolaterală pontină (tractul tecto-reticulat) și în nucleul pontin lateral (tractul tecto-pontin). Impulsurile pelvine, mai ales cele legate de continuarea micțiunii odată începută, ajung la nucleul bulbar

juxtasolitar de unde, pe fibre care intră în structura fasciculului tegmental Forel, ajung în mezencefal și talamus, pe traectul lor pătrunzând și în aria vezicomotorie mezencefalică. Dar există și conexiuni directe spino-tectale, unele fibre subțiri terminându-se la om în nucleul tegmental profund al punții (11).

Influența cerebelului asupra micțiunii este negată de unii autori (5) (51), în timp ce alții au demonstrat că după ablația lobului anterior al cerebelului reflexele vezicale devin hiperreactive. Prin stimularea nervilor pelvici la animale în narcoză, simultan cu stimularea cerebelului, s-a constatat intensificarea sau diminuarea contracțiilor vezicale, efecte atribuite inhibiției sau excitării structurilor vegetative din măduva sacrolombară. Deși s-a demonstrat că stimularea diverselor părți ale cerebelului poate produce răspunsuri vezicale, rolul cerebelului în micțiune nu este încă lămurit.

Influența hipotalamusului este demonstrată de constatarea că stimularea experimentală a bazei diencefalului, înapoia tractului optic și lateral de infundibul, produce contracția vezicii goale sau destinse (41), răspuns abolit de secționarea nervilor pelvici și de transecțiunea măduvei sacrate. Stimularea electrică a hipotalamusului a evidențiat în hipotalamusul anterior (nucleii supraoptic și preoptic) existența unor centri care măresc tonusul vezical, iar în hipotalamusul posterior și în mezencefalul superior a unor centri care inhibă tonusul vezical, acest din urmă efect realizându-se atât pe cale neurogenă, prin conexiunile directe hipotalamo-vezicale prin căile extrapiramidale și probabil și prin cele piramidale, cât și prin stimularea fibrelor adrenosecretoare, dovadă fiind manifestările cardiovasculare, respiratorii și digestive care însoțesc inhibiția motilității vezicale (6). În experiențe făcute pe pisici s-a confirmat că stimularea hipotalamică produce con-

tracții vezicale și s-a precizat că influențele hipotalamice erau încă prezente după secționarea porțiunii mediale a mezencefalului, dacă era intactă în totalitate sau doar parțial regiunea tegmentală, precum și după secționarea unei părți întinse a ariei tegmentale, dacă nu era lezată regiunea centrală. Unii autori (80) au constatat că răspunsurile facilitatoare asupra motilității vezicale se obțin prin stimularea hipotalamusului anterior și a ariei preoptice, în timp ce răspunsurile inhibitoare se pot obține din tot hipotalamusul, iar alți autori au demonstrat că stimularea părții ventrocaudale a septului pellucid, a ariei preoptice și a regiunii ventrolaterale a comisurii anterioare produce contracții vezicale puternice, la fel ca și stimularea ariei hipotalamice laterale, a nucleului perifornical, a părții laterale a corpurilor mamilari, în schimb, stimularea părții mediale a hipotalamusului și a cimpului H_1 (Forel) produce o marcată inhibiție vezicală (dispariția contractilității spontane, scăderea presiunii intravezicale). Impulsurile de la centrii hipotalamici coboară în special ipsilateral în aria laterală a tegmentului în mezencefal și în aria tegmentală laterală, mai ales în partea dorsolaterală a punții; hemisecțiunea măduvei toracice abolește răspunsul la stimularea hipotalamică ipsilaterală, dar nu abolește complet răspunsul la stimularea controlaterală (48).

Influența ganglionilor bazali sugerată de tulburările observate la pacienții cu leziuni ale corpului striat și la parkinsonieni, nu a fost demonstrată decât în privința cortexului piriform și a amigdalei, a căror stimulare produce imediat micțiunea. Cercetări mai minuțioase au precizat că stimularea nucleului amigdalian medial principal și a nucleului cortical produce inhibiția motilității vezicale, iar stimularea nucleului intermediar principal determină stimularea mișcărilor vezicii. Sti-

mularea celorlalți nucleu ai amigdalei și a ariei corticale periamigdalene nu influențează motilitatea vezicii, cu excepția unei anumite părți a hipocampusului, a cărei stimulare este urmată de o contracție vezicală puternică și/sau de micțiune. Proiecțiile subcorticale ale amigdalei se extind de la baza și capul nucleului caudat la tegmentul mezencefalic.

Influența cortexului cerebral asupra micțiunii a început a fi studiată de Valentine (1841), care a demonstrat că excitarea electrică a emisferelor cerebrale, pedunculilor, bulbului, planșeului ventriculului IV și a măduvei produce contracții vezicale. Ulterior, s-a arătat că stimularea electrică a girusului sigmoid, a talamusului anterior și a capsulei interne adiacente și a tegmentului sub tuberculii cvadrigeni provoacă contracții vezicale puternice, constatare ce a dus la concluzia existenței în straturile profunde ale talamusului anterior a unui centru vezicomotor, care se află sub influența impulsurilor de la girusul cruciat și, la rândul său, controlează centrul spinal al micțiunii. Stimularea unei zone corticale puțin înapoia sulcusului cruciat produce relaxarea sfincterului uretral intern la câinii la care au fost secționați în prealabil bilateral nervii hipogastrici și rușinoși. Stimularea cortexului premotor, anterior ariei care declanșează mișcările labei anterioare controlaterale, după o perioadă lungă de latență, produce contracții puternice ale vezicii pline până aproape de limitele capacității sale, în timp ce stimularea ariei care produce mișcările labei posterioare controlaterale determină doar o contracție vezicală slabă și de durată redusă (51). Stimularea electrică sau chimică a girusului cingulat la câini, după ablația emisferei cerebrale opuse, produce o contracție vezicală izometrică puternică numai atunci când vezica era plină până aproape de volumul critic al micțiunii reflexe. Căile descendente omolaterale ale girusului

cingulat (aria 24) trec prin capsula internă, nucleul ventral al talamusului, pedunculul cerebral superior și punte și se termină parțial în formațiunea reticulată bulbară, unele fibre, după ce se încrucișează la nivelul decusației piramidale, ajungând până în segmentele inferioare ale măduvei.

Rezultatele experimentale menționate au fost confirmate și la om, la care stimularea electrică a porțiunii posterioare a girusului cingulat și a coliculusului superior în timpul intervențiilor chirurgicale, a determinat contracții ale vezicii și rectului, iar distrugerea acestor arii corticale a produs scăderea pragului micțiunii și defecației. Leziunile traumatiche interesând treimea superioară a girusului precen-tral, precum și tumorile care comprimă direct sau indirect această regiune, se însoțesc de tulburări micționale. Centrii corticali situați înaintea ariei motorii cuprind zona de „facilitare” și zone ale inhibiției, reglatoare ale componentelor conștiente și voluntare ale micțiunii: percepția necesității de urinare, declanșarea sau întreruperea voluntară a micțiunii, refuzul micțiunii (55 a)

Cercetările experimentale au dovedit și influența unor arii corticale asupra „pragului vezical” al micțiunii. Astfel ablația cortexului motor, transecțiunea trunchiului cerebral sau decerebrarea coliculară superioară determină scăderea pragului micțiunii, mai discret în cazul leziunilor unilaterale, mai marcat în cazul celor bilaterale. Influența corticală se datorează facilitării reflexului spinal de micțiune și se evidențiază prin faptul că musculatura vezicală poate fi contractată prin stimulări corticale chiar și atunci când vezica conține numai câțiva ml de urină. În schimb, o secțiune subcoliculară este urmată de pierderea completă a reflexului de micțiune care apare însă după câteva zile datorită puternicelor influențe facilitatoare pontine.

Pe baza cercetărilor experimentale și clinice se poate descrie un circuit reflex cu centrul în lobul paracentral, care asigură controlul voluntar al micțiunii. Acest circuit începe cu receptorii vezicali, are drept căi ascendente căile sensibilității viscerale și ale sensibilității profunde, impulsurile senzației de plenitudine vezicală, ale necesității micțiunii și ale senzației trecerii urinei prin uretra posterioară, urmînd probabil calea ascendentă a fasciculelor Goll și Burdach, iar impulsurile senzației de micțiune imperioasă, dureroasă, precum și cele ale sensibilității termice și tactile urcînd pe calea fasciculului spino-talamic. Centrul acestui circuit, situat în lobul paracentral, asigură controlul micțiunii, acționînd diferit asupra circuitului parasimpatic medular și anume: în stadiul de umplere și stocare urinară inhibînd tonusul detrusorului și stimulîndu-l pe cel al sfincterului uretral extern și al ridicătorilor anali, iar în timpul micțiunii facilitînd reflexele medulare prin inhibarea tonusului mușchilor ridicători și al sfincterului extern. Căile descendente prin care centrul cortical influențează centrii spinali, declanșînd sau oprind micțiunea, nu sînt încă precizate, dar probabil că sînt reprezentate atît de fasciculele piramidale cît și de cele extrapiramidale, care se conectează cu neuronii visceroevectori, ai căror axoni ajung prin nervii pelvici la detrusor și sfincterul uretral intern, precum și cu neuronii somatomotori, ai căror axoni prin nervii rușinoși ajung la sfincterul uretral extern și ridicătorii anali.

Prin activitatea circuitului cu centrul cortical se menține contracția tonică a sfincterului extern în perioadele intermicționale și evacuarea vezicii în timpul micțiunii. Secționarea bilaterală a inervației motorii somatice a vezicii este urmată de relaxarea vezicală totală și apoi de degenerarea sfincterului extern, fără afectarea

continenței urinare, dar cu pierderea capacității de a opri rapid și voluntar micțiunea odată începută.

Fiziologia vezicii urinare

Vezica urinară este un rezervor musculoelastice în care se acumulează urina la presiuni scăzute în timpul perioadelor intermicționale și de unde va fi eliminată periodic sub o presiune ridicată prin actul micțiunii. Funcțiile de umplere și contenție și de evacuare urinară, controlate reflex și voluntar, sînt extrem de complexe și încă insuficient elucidate.

Funcția de umplere și contenție vezicală

La sfîrșitul unei micțiuni, vezica normală este complet evacuată și presiunea intravezicală este egală cu cea intraabdominală, fiind aproape de zero (8). Imediat vezica reîncepe să se umple, ca rezultat al jeturilor ritmice de urină ale celor două uretere. Segmentul intramural al ureterului este lipsit de musculatură circulară și de aceea transportul urinei în această porțiune se face pasiv, bolul urinar fiind împins înaintea unde de contracție care coboară de la niveluri superioare. Presiunea intraureterală crește progresiv, de la 15 cm apă în segmentele superioare, la 30 cm apă în segmentul pelvin în timpul sistolei ureterale, presiune suficientă pentru menținerea gradientului uretero-vezical și evacuarea, sub formă de jeturi, a bolurilor urinare în vezică. De îndată ce s-a terminat jetul de urină, se contractă mușchiul longitudinal din peretele ureterului, trăgînd unghiul lateral al trigonului vezical ușor în sus și în afară.

Umplerea vezicii, considerată inițial ca un proces pasiv, s-a dovedit a fi un proces complex de adaptare, rezultat al corelațiilor dinamice dintre relaxarea detrusorului și contracția

sfincterelor colului vezical. Urina destinde vezica progresiv, volume cuprinse între 3 și 400 ml producând doar modificări nesemnificative ale presiunii intravezicale, datorită plasticității detrusorului, proprietate pe care o au și alți mușchi netezi de a-și diminua tonusul pe măsură ce sînt întinși. Adaptarea tonusului musculaturii vezicale la creșterea conținutului este o proprietate intrinsecă a fibrelor musculare ale detrusorului, care nu depinde de mecanisme nervoase, deoarece nu este influențată de anestezia generală, secțiunea medulară acută, rizotomia sacrată, blocada ganglionară sau denerarea vezicii. În procesul umplerii vezicale intervine și elasticitatea detrusorului — diferența dintre tensiunea tonusului vezical și cea produsă prin distensia vezicii —, proprietate datorată țesutului conjunctiv și elastic din peretele vezical.

Corelațiile dintre presiunea și volumul intravezical au putut fi studiate prin înregistrarea modificărilor presiunii intravezicale consecutiv creșterii progresive a cantității de lichid introdus printr-un cateter în vezică. Curba astfel obținută — cistometrograma — este caracterizată la începutul umplerii vezicii printr-o ușoară creștere de presiune, după care, deși umplerea vezicii continuă, se înscrie un platou presional — segmentul tonusului — la 10—15 cm apă. Platoul este explicat prin legea lui Laplace (conform căreia presiunea într-un viscer sferic este egală cu dublul presiunii peretelui împărțit la rază), în cazul vezicii, creșterea atât a tensiunii cît și a razei, pe măsură ce se produce umplerea, făcînd ca augmentarea presiunii intravezicale să fie minimă, pînă în anumite limite. Depășirea volumului intravezical de aproximativ 400 ml este urmată de încetarea adaptării, presiunea intravezicală crescînd mai rapid și mai mult față de creșterea volumului intravezical. Prima senzație de plenitudine vezicală este percepută la un volum

de lichid de 100—150 ml și prima dorință de evacuare vezicală apare la un volum între 150 și 250 ml. În condiții normale capacitatea fiziologică a vezicii — volumul maxim de urină care nu produce o senzație de disconfort și la care are loc de obicei micțiunea — variază între 250 și 400 ml. Depășirea acestui volum este urmată de apariția unor contracții involuntare ale detrusorului, cu toată inhibiția puternică exercitată de centrii nervoși superiori. Contracțiile la început mai puțin puternice nu sînt percepute, dar pe măsură ce continuă umplerea vezicală, presiunea intravezicală crește intens și apare senzația nevoii imperioase de a urina. Capacitatea fiziologică vezicală variază cu vîrsta, la naștere fiind de 25—50 ml și crescînd de 4 ori în timpul primului an de viață; de asemenea anumiți factori psihosociali pot influența capacitatea vezicală, la unele persoane obligate să urineze rar din cauza profesiei vezica poate ajunge la o capacitate dublă față de valorile normale.

În afară de teoria musculară care explică procesul de adaptare a detrusorului — proprietate autonomă a fibrei musculare fără intervenție nervoasă — au mai fost emise și alte ipoteze, printre care cea neurologică centrală, conform căreia s-ar exercita o inhibiție diencefalică asupra centrului medular, rezultînd o relaxare musculară pasivă în condițiile destinderii progresive vezicale și ipoteza neurologică periferică, potrivit căreia adaptarea tonusului vezical la umplere ar fi rezultatul unor „reflexe scurte” avînd centrii intramuscular sau în sistemul nervos juxtavezical (55 a)

Conținutul urinii în vezică este posibil datorită anumitor condiții morfofuncționale care nu permit ieșirea urinii din vezică între micțiuni. Astfel urina nu poate regurgita în ureter din cauza unor dispozitive anatomice (oblicitatea ureterului intramural, valva mucoasei suprameatice), dar și pentru

că peristaltismul ureteral menține o presiune intraureterală superioară celei vezicale, iar fibrele terminoureterale care intră în structura musculară a trigonului, prin contracția lor, mențin oblicitatea ureterului intramural. Refluxul urinei din vezică în uretere poate avea loc doar în cazul unor malformații congenitale (a se vedea „Fiziopatologia ureterului”). Sfîncterul intern neted, care înconjoară uretra ca un tub musculoelastice, avînd rezistență maximă la mijlocul uretrei și rezistență minimă la nivelul colului vezical, prin tonusul său menține un unghi uretro-vezical posterior, contribuind la realizarea continenței.

Mai importante decît dispozitivele anatomice sînt adaptările funcționale ale musculaturii corpului și colului vezical, realizate prin mecanisme reflexe complexe. Menținerea continenței vezicale în condițiile creșterii progresive a conținutului de urină, fără modificări, semnificative ale presiunii intravezicale, este rezultatul relaxării în continuare a detrusorului, concomitent cu creșterea tonusului sfîncterelor uretrale. Aceste modificări dinamice sînt rezultatul a 3 reflexe provocate de stimularea receptorilor vezico-cervicali:

a) Reflexul de stocare, declanșat de creșterea tensiunii pereților vezicali, are drept căi aferente nervii pelvici, tractul sacro-bulbar și vagul sensibil pelvin, centrul reflexului este nucleul vezicorelaxant din formațiunea reticulată dorsomedială bulbară, iar căile eferente coboară prin tractul reticulo-spinal ventral și nervii pelvici. Acest reflex inhibă contracțiile și, consecutiv, stimulează relaxarea detrusorului, în condițiile creșterii cantității de urină din vezică.

b) Reflexul de continență, declanșat de asemenea de distensia vezicii, se realizează pe fibre centripete ce merg prin nervii pelvici, are centrul în neuronii cornului anterior din segmentele medulare S_3 și S_4 , iar fibrele eferente ajung la sfîncterul ure-

tral extern prin nervii rușinoși. Acest reflex intensifică contracția sfîncterului striat — dovadă fiind augmentarea descărcărilor din acest mușchi în timpul umplerii vezicale (29), — efect stimulat de impulsurile tonice care ajung la centrul sacrat de la nucleul pontin al sfîncterului uretral extern prin tractul reticulo-spinal medial.

c) Reflexul de pază (*guarding reflex*), avînd centrul în neuronii cornului anterior din segmentele medulare S_3 — S_5 și căi aferente și eferente fibre din nervii rușinoși, constă în întărirea contracției sfîncterului uretral extern consecutiv pătrunderii urinei în uretra proximală, în timpul perioadei incipiente de stocare.

Existența a două reflexe care întăresc activitatea sfîncterului uretral extern sugerează importanța sa deosebită pentru menținerea continenței vezicale, dar constatarea că paralizia sa nu provoacă incontinență, dacă uretra posterioară este intactă, dovedește că nu este indispensabil.

La realizarea funcției de continență s-a susținut că ar participa și creșterea reflexă a activității simpaticului, dar s-a demonstrat că fibrele simpactice nu influențează semnificativ motilitatea vezico-cervicală; în schimb, prin contracția fibrelor musculare din trigon și creasta interureterală se închid orificiile ureterale, precum și orificiul colului vezical în timpul ejaculării, împiedicînd pătrunderea spermei în vezică; de asemenea simpaticul pelvin contractă musculatura netedă din prostată, veziculele seminale, ducturile ejaculatorii și din vasele sanguine vezicale.

Funcția de evacuare vezicală — micțiunea.

Actul micțiunii constă în evacuarea periodică a urinei acumulate în vezică, prin contracția detrusorului și

relaxarea sfincterelor uretrei, asociate altor reflexe care facilitează golirea vezicii. La adult, în condiții fiziologice, micțiunea este un act reflex controlat voluntar, determinat de senzația necesității de a urina, în timp ce la copii până la aproximativ 2 1/2 ani micțiunea este un act reflex, declanșat de atingerea capacității fiziologice a vezicii și de abia după 3 ani se stabilește controlul voluntar complet.

Vezica urinară este dotată cu un anumit automatism, care îi permite să se umple și apoi să se evacueze, chiar și atunci când este lipsită de toate legăturile nervoase extrinseci (a se vedea „vezica automată”). În condiții fiziologice însă funcțiile vezicale de conținere și evacuare sunt controlate nervos și necesită integritatea atât a centrilor bulbari, pontini și mezencefalici, cât și a conexiunilor dintre ei și dintre acești centri și cei vezicomotori spinali (48). Distensia pereților vezicali, pe măsura acumulării de urină, produce stimularea receptorilor specifici intraparietali, care descarcă impulsuri ce ajung pe calea nervilor pelvici la centrul sacrat al micțiunii și prin fibre ascendente ajung la centrii care controlează micțiunea din trunchiul cerebral și la centrul voluntar al micțiunii din lobul paracentral al scoarței cerebrale. Până la acumularea intravezicală a unei cantități de urină de 150—250 ml, când se resimte prima dorință de a urina, centrul reflex sacrat al micțiunii este inhibat de impulsurile primite de la centrii inhibitori din trunchiul cerebral și de aceea nu descarcă impulsuri spre vezică, iar subiectul are doar senzații vagi, ce par a avea originea la nivelul penisului sau al perineului (2). Continuarea acumulării de urină în vezică, în cazul când micțiunea nu poate avea loc, este urmată de descărcări mai frecvente de impulsuri, pe care subiectul le resimte ca o senzație de plinitudine vezicală, disconfort și chiar de

durere, micțiunea fiind împiedicată în aceste condiții prin impulsuri corticale, care blochează descărcările centrului sacrat al micțiunii.

Când urinarea devine posibilă, sunt suspendate influențele inhibitoare corticale asupra centrului sacrat al micțiunii și consecutiv neuronii acestui centru încep să descarce impulsuri, care ajung la vezică pe calea eferentă a circuitului parasimpatic și determină contracția detrusorului. Ca urmare a contracției detrusorului, presiunea intravezicală crește la 50—150 cm apă și, în același timp, se lărgeste și se scurtează uretra posterioară, permițând pătrunderea unui bol urinar. Stimularea receptorilor uretrei posterioare de către bolul urinar este urmată de descărcări de impulsuri, care ajung la centrul sacrat al micțiunii pe calea nervilor pelvici și inhibă descărcările tonice ale neuronilor din cornul anterior ale segmentelor S_2 — S_4 , ce ajung prin nervii rușinoși la sfincterul uretral extern. Consecutiv sfincterul se relaxează și urina, împinsă sub presiune ca urmare a contracției detrusorului, se poate scurge prin uretra relaxată până ce vezica este evacuată complet. În același timp se declanșează și alte reflexe, care deși nu sunt esențiale, facilitează micțiunea și anume: la început relaxarea ridicătorului anal și a mușchilor perineali scurtează uretra posterioară și diminuează rezistența uretrală, iar închiderea glotei urmată de contracția diafragmului și a musculaturii peretelui abdominal facilitează evacuarea urinei prin creșterea presiunii intraabdominale. După ce vezica s-a golit se închide sfincterul extern, se relaxează detrusorul, apoi se închide progresiv și uretra posterioară, reîncepând umplerea vezicală. Urina care a mai rămas în uretră se va elimina la femeie prin gravitație și la bărbat după câteva contracții ale mușchilor bulbocavernoși (28).

Micțiunea reflexă

Micțiunea reflexă este declanșată atunci când conținutul vezical a atins capacitatea fiziologică, fiind rezultatul a o serie de reflexe simultane și succesive, care inițiază micțiunea și asigură apoi continuarea ei până la evacuarea completă a vezicii.

Barrington, prin cercetări minuțioase efectuate pe pisici decerebrate în stare de narcoză, a descris 7 componente ale micțiunii reflexe. (4)(5). Primul reflex constă în contracția vezicală determinată de destinderea ei și are drept căi aferente și eferente fibre din nervii pelvici. Al doilea reflex este constituit de asemenea de contracții vezicale, declanșate de scurgerea de lichid prin uretră și se realizează pe fibre aferente din nervii rușinoși și fibre eferente din nervii pelvici. Al treilea reflex, reprezentat de contracția vezicală slabă și de scurtă durată consecutivă distensiei uretrei proximale, are centrul în regiunea lombară a măduvei și căile aferente și eferente în nervii hipogastrici. Al patrulea reflex, având drept căi aferente și eferente fibre din nervii rușinoși și centrul sacrat, este caracterizat prin relaxarea uretrei consecutiv irigației sale. Al cincilea reflex, declanșat de distensia vezicală, constă în relaxarea sfincterului uretral extern și se realizează pe fibre aferente din nervii pelvici și fibre eferente din nervii rușinoși. Al șaselea reflex este relaxarea 1/3 proximale a musculaturii netede uretrale consecutiv distensiei uretrei și se realizează pe fibre aferente și eferente din nervii pelvici. În sfârșit, al șaptelea reflex, având centrul sacrat și căi aferente și eferente fibre din nervii pelvici, este contracția vezicală declanșată de irigația uretrei. Primele 2 reflexe se diferențiază de celelalte având centrii supraspinali și provocând contracții vezicale puternice și susținute.

Diversele componente ale micțiunii reflexe descrise de Barrington la pisica decerebrată nu au putut fi reproduse în totalitate la alte specii animale, iar reflexul 4 nu a fost găsit de alți autori la pisici (29). La om nu au putut fi demonstrate reflexele 2 și 7, ceea ce nu exclude însă posibilitatea producerii de contracții vezicale ca urmare a unor impulsuri declanșate din mușchiul uretral.

Cercetările ulterioare au precizat că micțiunea reflexă are mecanisme mult mai complexe, fiind rezultatul intervenției simultane și succesive a unui mare număr de reflexe, care acționează la începutul, în timpul și la încetarea micțiunii.

Inițierea micțiunii depinde de mai multe reflexe declanșate de atingerea unui anumit nivel critic de distensie vezicală:

— Reflexul bulbar vezico-detrusor, probabil cel mai important pentru declanșarea micțiunii, se produce ca urmare a stimulării capătului central al nervului pelvic secționat și este caracterizat printr-o contracție vezicală puternică, dacă experiența se efectuează pe animale cu decerebrare supracoliculară și o contracție mai slabă, după ce s-a efectuat o nouă transecțiune la nivelul decusației piramidelor (48). Acest reflex simulează primul reflex Barrington, dar diferă de acesta având centrul în formațiunea reticulată laterală bulbară, dovadă fiind creșterea frecvenței potențialelor de acțiune din aria vezicoconstrictoare bulbară consecutiv distensiei pasive sau a contracției izometrice a vezicii. Declanșarea reflexului vezico-detrusor este consecința stimulării receptorilor de distensie din mucoasa și submucoasa vezicală și a proprioceptorilor mușchiului detrusor însuși. Aferența acestui reflex este constituită atât de fibre din tractul sacro-bulbar, care unesc direct centrul sacrat al micțiunii cu centrul vezicoconstrictor bulbar și transmit impulsuri legate de

contractia vezicii, cit și de fibre ale vagului pelvin sensibil — continuare directă a fibrelor sensitive ale nervilor pelvici —, care se termină în nucleul paraalar și transmit impulsuri asociate distensiei pasive a vezicii (93). Eferența reflexului bulbar vezico-detrusor se realizează pe fibre din tractul reticulo-spinal lateral, care ajung la detrusor prin nervii pelvici. Acest reflex intervine în stadiul de contracție izometrică a vezicii, atunci când au început contracțiile vezicale, dar sfincterul uretral extern este încă închis și subiectul resimte dorința de a urina.

— Reflexul spinal detrusor (reflexele 3 și 6 Barrington), care poate fi reprodus pe pisici cu transecțiune medulară toracică inferioară, constă în contracții slabe și trecătoare ale detrusorului și relaxarea sfincterului uretral intern, consecutiv stimulării electrice a capătului proximal secționat al nervului pelvic. Acest reflex, având centrul în măduvă sub nivelul secțiunii, este declanșat de stimularea, receptorilor mucoasei vezicale — reflex mucoasă-detrusor —, sau a receptorilor musculari din peretele vezical — reflex detrusor-detrusor —, în acest din urmă caz contractia detrusorului fiind autostimulantă. La pisică uretra proximală fiind identificabilă cu sfincterul uretral extern și fiind înervată de nervii pelvici și hipogastriici, căile aferente și eferente ale acestui reflex sînt constituite de fibrele aparținînd acestor doi nervi.

— Reflexul vezico-uretral (reflexul 5 Barrington) constă în diminuarea presiunii intrauretrale ca urmare a distensiei vezicale, nu este abolit de transecțiunea măduvei în segmentele toracice inferioare, dar nu mai poate fi produs după secționarea bilaterală a nervilor pelvici și după cocainizarea mucoasei vezicale.

— Reflexul pelvi-abdomino-perineal poate fi declanșat experimental prin

stimularea capătului proximal al nervului pelvic secționat la pisici cu secțiunea trunchiului cerebral la nivelul joncțiunii ponto-bulbare și constă în contractia grupului mușchilor abdominali și a diafragmului și relaxarea grupului ridicător anal — mușchi perineali. Acest reflex are căi aferente comune și centrul bulbar apropiat de cel al reflexului detrusor, iar căile eferente coboară probabil în funiculul anterior (93). Relaxarea mușchilor perineali și a ridicătorilor, concomitent cu contracți adiafragmului și a musculaturii abdominale, măresc presiunea intravezicală și constituie un stimul pentru contractia detrusorului.

— Reflexul bulbar inhibitor al relaxării este preconizat pe baza conexiunilor anatomice dintre nucleul paraalar și ambii centri bulbari vezicorelaxanți prin fibre care se desprind din nucleul paraalar și din tractul juxtasolitario-talamic. S-a sugerat că prin aceste conexiuni impulsurile care ajung din pelvis la centrii bulbari vezico-constrictori inhibă concomitent centrii vecini vezicorelaxanți, permițînd inițierea micțiunii, fără relaxare prematură, în condițiile în care presiunea vezicală crește ca urmare a contracțiilor detrusorului (2). Căile eferente ale reflexului ar fi constituite din fibre care coboară prin tractul reticulo-spinal lateral și ajung la detrusor prin nervii pelvici.

Continuarea micțiunii odată începută este controlată de centrii suprabulbari, care împiedică producerea inhibiției contracțiilor vezicale ce ar trebui să urmeze stimulării centrilor bulbari vezicorelaxanți datorită creșterii presiunii intravezicale, prin declanșarea următoarelor reflexe:

— Reflexul pontin detrusor-detrusor, unul din cele mai importante pentru continuarea micțiunii, corespunde primului reflex Barrington, are drept cale aferentă fibre din nervii pelvici, tractul sacro-bulbar și tractul juxtasolitario-talamic, care pătrunde în nucleul

pontin al detrusorului. Distrugerea acestui nucleu este urmată de incapacitatea permanentă de a mai evacua vezica, iar stimularea sa electrică provoacă o contracție vezicală puternică, ca rezultat al multiplicării efectului, datorită conexiunilor bilaterale pe care nucleul pontin le are cu centrii bulbari vezicoconstrictori și cu centrii spinali vezicomotori — reflexul de multiplicare. Distensia pasivă sau contracția activă a vezicii produc potențiale evocate ce pot fi înregistrate, fie din nucleul pontin, fie din tractul juxtasolitario-talamic, dovadă că impulsurile legate de micțiune se transmit prin fibre ale acestui tract pînă la nucleul pontin. Calea eferentă a reflexului este constituită de fibre care coboară prin tractul reticulo-spinal lateral și ajung la detrusor prin nervii pelvici. Stimularea nucleului pontin al detrusorului inhibă puternic activitatea centrului care controlează tonusul sfincterului uretral extern și, din cauza diminuării accentuate a tonusului acestui mușchi, nu se poate declanșa reflexul de pază, atunci cînd pătrunde urina și este destinată uretra posterioară.

— Reflexul inhibitor al relaxării deține de asemenea un rol important în continuarea micțiunii, deoarece creșterea presiunii intravezicale consecutivă excitării nucleului pontin al detrusorului ar inhiba activitatea acestui nucleu, dacă nu ar interveni acest reflex inhibitor al centrului bulbar vezicorelaxant, întărind acțiunea ariilor vezicocontractante pontine și bulbare. Aferența acestui reflex se realizează pe fibre ascendente din nervii pelvici, tractul sacrobulbar și tractul juxtasolitario-talamic, care trimite colaterale unei arii facilitatorii mezencefalice ce contractă conexiuni masive bilaterale cu centrii vezicorelaxanți bulbari, prin tractul tecto-bulbar și cu centrii vezicoconstrictori bulbari și vezicomotori lombosacrați, prin

tracturile tecto-bulbar și mezencefalo-bulbo-spinal (48). Aria facilitatoare mezencefalică este conectată prin tractul tecto-reticular și cu nucleul pontin al sfincterului extern. Prin aceste multiple conexiuni excitarea ariei mezencefalice produce o contracție vezicală puternică, datorită inhibării centrului bulbar vezicorelaxant și a stimulării centrului bulbar vezicoconstrictor și, concomitent, inhibă activitatea sfincterului uretral extern.

— Reflexul pontin uretro-detrusor (reflexul 2 Barrington), nedovedit la om, dar deținînd un rol important în continuarea micțiunii la pisică, este declanșat mai ales de scurgerea de lichid prin uretra posterioară și, într-o măsură mai redusă, de distensia ei. Calea ascendentă a impulsurilor declanșate de scurgerea de lichide este reprezentată de fibre din nervii rușinoși, iar calea ascendentă a impulsurilor declanșate de distensia uretrei de fibre care merg în nervii hipogastriici, pelvici și rușinoși. Majoritatea fibrelor care transmit impulsurile de la receptorii mucoasei uretrale, probabil, urcă în cordoanele posterioare. Centrul reflexului este situat lîngă nucleul bulbar lateral, nucleul pontin al detrusorului și aria mezencefalică și facilitatoare, iar calea centrifugă este reprezentată de fibre din tractul reticulo-spinal lateral.

Continuarea micțiunii implică probabil participarea și a altor reflexe cu centrul spinal, de importanță secundară față de aceea a reflexelor cu centrul în trunchiul cerebral, dintre care menționăm:

— Reflexul spinal uretro-detrusor (reflexul 7 Barrington), ale cărui căi aferente și eferente sînt constituite de fibre ale nervilor pelvici, iar centrul se află în măduvă, deoarece nu mai poate fi declanșat după secționarea bilaterală a nervilor pelvici, dar persistă după transecțiune medulară și secționarea bilaterală a nervilor ruși-

noși. Reflexul constă într-o contracție vezicală slabă, determinată de scurgerea de lichid prin uretră.

— Reflexul spinal detrusor-detrusor, avînd de asemenea drept cale aferentă și eferentă fibre din nervii pelvici și centrul medular, deoarece poate fi declanșat la paraplegici, constă în declanșarea de contracții vezicale la întinderea detrusorului. La animale normale acest reflex depinde mai mult de reflexul bulbar vezico-detrusor și reflexul pontin detrusor-detrusor.

Încetarea micțiunii implică de asemenea o serie de reflexe, care intervin de îndată ce s-a evacuat vezica, restabilind tonusul celor două sfinctere uretrale și relaxînd detrusorul. Nu s-a precizat încă dacă încetarea micțiunii este rezultatul activității inițiale a vezicii sau a uretrei, dar pare probabil că scăderea tensiunii pereților vezicali și stimularea baroreceptorilor musculari consecutiv contracției maxime a detrusorului, pe de o parte, și încetarea fluxului urinar prin uretră, pe de altă parte, fac să înceteze descărcările de impulsuri de la nivelul receptorilor de tensiune ai detrusorului și ai receptorilor mucoasei și musculaturii netede, avînd ca rezultat revenirea tonusului sfincterelor uretrale, mai rapidă a celui striat și mai lentă a celui neted, apoi relaxarea detrusorului, concomitent cu contracțiile postmictionale ale uretrei la bărbat (29). Realizarea acestor complexe modificări dinamice este rezultatul unor mecanisme reflexe încă insuficient studiate. Căile centripete ale acestor reflexe sînt reprezentate de fibre din nervii pelvici și rușinoși, dovadă fiind constatarea că stimularea capătului central al nervului pelvic secționat, care produce contracția vezicii pline, determină relaxarea intensă și rapidă atunci cînd vezica este contractată, primul efect, le-

gat de reflexele 2 și 7 Barrington, contribuind la menținerea evacuării vezicii, iar cel de al doilea efect la relaxarea vezicii după încetarea scurgerii de urină prin uretră. De altfel s-a dovedit că descărcările de impulsuri centripete în nervii rușinoși încetează în timpul micțiunii și reapar concomitent cu contracțiile postmictionale ale uretrei, instalîndu-se descărcările tonice caracteristice, uneori chiar ușor exagerate cîteva momente, înainte de a se ajunge la activitatea constantă normală. Probabil că în condiții fiziologice centrul bulbar vezicorelaxant și centrul pontin al sfincterului extern dețin roluri la fel de importante în încetarea micțiunii ca și centrul sacrat vezicoinhibitor (48).

Micțiunea reflexă constă deci în controlul nervos simultan al contracției detrusorului și al relaxării sfincterului extern, sub influența stimulilor primiți de la centrul vezicomotor spinal, a căror activitate este modulată de influențe facilitatoare și inhibitoare supramedulare (bulbare, pontine și mezencefalice). Căile aferente ale micțiunii reflexe sînt reprezentate atît de fibre care urcă în tracturile sacro-bulbare, pe care sînt transmise impulsuri legate predominant de contracția vezicală, cît și de fibre ale vagului pelvin sensibil, pe care se transmit impulsuri legate de plenitudinea vezicală. Ambele tracturi se termină în bulb, de unde impulsurile sînt transmise centrilor superiori prin tracturile paraaloro-talamic și juxtasolitario-talamic. Eferența de la centrul mezencefalic și bulbar se realizează prin fibre care coboară în tracturile reticulo-spinale laterale și conduc impulsuri pentru contracția vezicii, impulsurile de la formațiunea reticulată dorso-medială bulbară ajung prin tracturile reticulo-spinale ventrale și produc relaxarea vezicii, iar impulsurile de la

nucleii pontini ajung pe fibre din fasciculele reticulo-spinale mediale la sfincterul uretral extern. Con trac ția musculaturii abdominale și a diafragmului și relaxarea musculaturii perineale, care intervin de asemenea în mic țiunea reflexă, sînt determinate de impulsuri de la un centru bulbar. Cît privește influențele exercitate de ariile care controlează mic țiunea din hipotalamus, *septum pellucidum*, amigdală și scoar ța cerebrală, datele actuale sînt încă insuficiente pentru a aprecia rolul și importanța lor în producerea mic țiunii reflexe.

Mic țiunea voluntară

Mic țiunea voluntară este încă insuficient studiată. Omul poate iniția voluntar mic țiunea, în condițiile unor cantități reduse de urină în vezică și poate opri voluntar mic țiunea, înainte de evacuarea completă a vezicii, cu toate că detrusorul, fiind un mușchi neted, este involuntar și sfincterul uretral extern nu pare a putea fi relaxat voluntar. Cercetări radioscopice efectuate în timpul mic țiunii voluntare au evidențiat rolul important al musculaturii striate a peretelui abdominal, al diafragmului și al ridicătorilor anali în cadrul mic țiunii voluntare. La începutul mic țiunii voluntare are loc contrac ția diafragmului și a musculaturii peretelui abdominal, concomitent cu relaxarea musculaturii planșeului pelvin, în special a mușchilor pubococcigieni, ambele modificări avînd ca rezultat coborîrea colului vezical și constituind un stimul pentru contrac ția detrusorului, iar întreruperea voluntară a mic țiunii începe prin contrac ția musculaturii planșeului pelvin, care ridică colul și concomitent și corpul vezical. Această concepție este în contradicție cu constatarea că după curarizare se poate realiza atît iniție-

rea cît și oprirea voluntară a mic țiunii (52). Dar s-a remarcat că după curarizare ar fi întîrziată marcat oprirea mic țiunii voluntare și de aceea nu este exclusă importanța musculaturii striate pentru inhibiția bruscă și rapidă a urinării, iar alți autori au constatat că atît inițierea cît și oprirea voluntară a mic țiunii sînt mult întîrziate după curarizare. Nu trebuie omis că drogurile curarizante produc paralizia atît a mușchilor perineali și a ridicătorilor anali, facilitînd coborîrea colului vezical, cît și relaxarea sfincterului uretral extern, stimulînd contrac ții vezicale.

Căile și modul cum influențează centrul nervos superior mic țiunea voluntară sînt încă insuficient cunoscute. S-au dovedit conexiuni anatomice între aria 24 corticală și formațiunea reticulată bulbară, iar stimularea electrică a acestei arii provoacă contrac ții vezicale, după cum s-a precizat că în aria precentrală este sediul reprezentării corticale a sfincterului extern și că distrugerea acestei zone este urmată de incontinență urinară definitivă. De aceea se presupune că ar exista conexiuni anatomice cortico-pontine prin care s-ar putea realiza inițierea sau întreruperea voluntară a mic țiunii, dar aceste conexiuni nu au fost încă demonstrate; de asemenea nu sînt cunoscute încă nici căile prin care amigdala, *septum pellucidum* și chiar hipotalamusul intervin în controlul mic țiunii.

În concluzie se poate afirma că mic țiunea reflexă — procesul fundamental — este controlată de centrul nervos superior, în perioadele intermic țiionale prin influențe inhibitoare asupra centrilor sacrați ai mic țiunii și prin întărirea contrac ției tonice a sfincterului uretral extern, iar în momentul mic țiunii prin facilitarea centrilor sacrați ai mic țiunii și prin inhibarea activității sfincterului uretral striat.

Fiziopatologia funcțiilor de transport, acumulare conținție și evacuare a urinei

Tractul urinar, care asigură transportul urinei de la rinichi și până la evacuarea la exterior, poate fi sediul a numeroase afecțiuni intrinseci, dar poate suferi și din cauza unor afecțiuni de vecinătate. Aceste diferite afecțiuni pot avea influențe nocive asupra funcțiilor și chiar asupra structurii rinichilor prin două mecanisme comune, adeseori asociate, și anume: obstrucția și infecția. Obstrucțiile căilor urinare, consecințe ale unor cauze intrinseci (calculi, tumori etc.), sau ale unor compresii extrinseci, pot fi uni- sau bilaterale, complete sau incomplete. Indiferent de tipul lor, obstrucțiile prelungite vor afecta rinichiul atât prin compresii mecanice datorite stazei urinare retrograde, cât mai ales prin infecția urinară, care apare constant în asemenea condiții. Infecțiile urinare sînt complicații redutabile ale multor afecțiuni ale tractului urinar, dar pot apare și în lipsa acestora și, în funcție atât de condițiile de apariție cât și de corelațiile care se stabilesc între macro- și microorganism, pot avea consecințe foarte diferite. În sfîrșit, o importanță patologică deosebită au și tulburările micționale neurogene, consecutive lezării la diverse niveluri a formațiilor nervoase care reglează actul micțiunii.

Obstrucțiile tractului urinar

Blocarea fluxului urinar, consecutiv unor obstacole pe căile excretorii renale, poate avea grave repercusiuni asupra funcționalității renale, deoarece staza urinară deasupra obstacolului determină dilatație pielică (hidronefroză), care se infectează frecvent (pielită și pielonefrită), iar dacă persistă produce leziuni parenchimatose renale ireversibile (nefropatia obstructivă), evoluind spre o insufi-

ciență renală acută sau cronică. Ușor de diagnosticat cînd se instalează acut, prin durerile atroce din flanc cu iradieri specifice („colica nefretică”) în obstrucțiile unilaterale, sau prin anurie în obstrucțiile bilaterale, dificultățile diagnostice apar atunci cînd manifestările clinice constau în dureri abdominale, piurie, febră, deshidratare etc., sau cînd obstrucțiile tractului urinar însoțesc afecțiuni extra-renale (enterite, neoplazii abdominale etc.).

Obstrucțiile căilor excretorii pot apare la orice vîrstă, dar etiologia lor dominantă diferă la diverse grupe de vîrstă. Uneori obstrucțiile se instalează încă din timpul vieții intrauterine — excreția urinară începînd încă de la 4 luni — cu efecte diferite în funcție de perioada cînd a survenit obstrucția: în cazul obstrucției precoce și totale a căilor excretorii rinichiul respectiv este displazic, chistic, iar dacă obstrucția a survenit mai tîrziu copilul se naște cu hidronefroză. Pînă la 20 de ani frecvența obstrucțiilor căilor urinare este aproximativ egală la ambele sexe, între 20 și 60 de ani predomină la femei, ca urmare a gravidității și a neoplaziilor de col uterin, iar după 60 de ani dominanța aparține bărbaților, datorită afecțiunilor prostatei și stricturilor uretrale.

Obstrucțiile funcționale sau organice ale căilor urinare pot fi prezente de la nivelul tubilor renali (nefropatia urică, mielomul multiplu etc.) pînă la meatul urinar (fimoza etc.). Cauzele mai frecvente ale obstrucțiilor funcționale sînt: stenozele funcționale ale joncțiunilor pieloureterale și vezicoureterale, segmentul ureteral adinamic, vezica neurogenă etc., iar cauzele obstrucțiilor organice sînt diferite la copii și la adulți. La copii cauzele mai obișnuite sînt malformațiile congeni-

tales ale căilor urinifere: stenoza uretero-pelvică, stricturile congenitale ale ureterului sau uretrei, duplicarea ureterului, anomalii de poziție ureterală (ureterul ectopic), inserția anormală a ureterului la vezică, malformațiile vezicale prin mielodisplazie, valvele uretrale posterioare — cauza cea mai frecventă de hidronefroză bilaterală la băieți —, obstrucția colului vezical stenoza meatului uretral etc., mult mai rare fiind afecțiunile obstructive prezente și la adult. La adulți cauzele obstrucțiilor căilor urinifere diferă în funcție de sex, la femei cauzele predominante fiind graviditatea, calculoza urinară și neoplaziile pelvine, iar la bărbați tumorile prostatei, calculoza, stricturile uretrale și leziunile medulare. Uneori obstrucțiile se datorează lezării accidentale a ureterului în timpul intervențiilor chirurgicale pelvine — complicație cu frecvență de 1% în chirurgia colonului și de pînă la 10% în chirurgia radicală a carcino-mului de col uterin —, sau se instalează consecutiv neoplaziilor sau inflamațiilor pelvine, dintre care cea mai frecventă este fibroza retroperitoneală consecutivă unor procese septice subperitoneale sau a administrării orale de methysergide maleat, sau nu au o cauză decelabilă.

Cercetările clinice și experimentale au contribuit la precizarea consecințelor nocive ale obstrucțiilor căilor urinifere asupra funcțiilor renale și ale sistemului de colectare a urinei, aceste efecte fiind diferite în funcție de sediul obstacolului, modul de instalare (acut sau cronic), prezenta unilaterală sau bilaterală, supraadăugarea infecției etc.

I. Obstrucțiile căilor urinifere superioare (basinet, uretere)

I. Obstrucțiile căilor urinifere superioare (basinet, uretere) pot fi acute sau cronice, unilaterale sau bilaterale.

1. Obstrucțiile acute unilaterale totale sau cele parțiale importante produse experimental prin ligatura unui ureter, iar în clinică consecutiv migrării unui calcul sau a lezării unui ureter în timpul intervențiilor pelvine etc., provoacă o reacție promptă cu evoluție fazică din partea conductelor excretore și a rinichiului (34). În absența infecției reacția este similară atât în obstrucțiile funcționale (imobilizarea ureterului de către țesutul fibros retroperitoneal, absența sau întreruperea musculaturii în achalazia ureterală etc.), cît și în obstrucțiile mecanice (calcul, ligatură, stenoză etc.).

Imediat după ocluzie, în stadiul de adaptare, crește frecvența și amplitudinea potențialelor de acțiune și a contracțiilor peristaltice ureterale. La început modificările sistolelor ureterale sînt prezente doar în segmentele proximale ale ureterului, chiar dacă obstrucția este joasă, dar rapid se extind la întreg ureterul (83). În stadiul de luptă, cu toate că amplitudinea contracțiilor scade, presiunile intraureterale bazală și de vîrf cresc, la cîine după 2 ore de la ligatura acută a ureterului presiunea hidrostatică intraureterală ajungînd la aproximativ 70 mm Hg. Rata creșterii presionale depinde de nivelul fluxului urinar premergător obstrucției, la șobolanii cu flux urinar normal după 10 minute de la obstrucția ureterului presiunea crescînd la 14 mm Hg, sau în jurul nivelului maxim al presiunii din tubii proximali (care încă nu s-a modificat), în timp ce la șobolanii în diureză la 10—15 minute după ligatură au crescut atât presiunea ureterală cît și cea tubuloproximală, atîngînd valori de aproximativ 40 mm Hg. Dacă se mărește presiunea, prin injectarea de lichid în ureterul legat, pînă la 80 mm Hg, presiunea din tubii proximali nu mai crește. Valoarea maximă a presiunii tubulare indică nivelul presional la care filtrarea glomerulară aproape a

încetat — presiunea de sistare a fluxului (*stop-flow pressure*) — și este egală cu diferența dintre presiunea hidrostatică din capilarele glomerulare și presiunea oncotică arterială. Menținerea obstrucției duce la instalarea unui platou presional, pe fondul căruia se suprapun oscilații determinate de respirație și de pulsațiile arterei renale. Electromiografia demonstrează că și în stadiul de platou presional sînt prezente mici contracții, care produc oscilații presionale minore — undele în dinți de fierăstrău sau fibrilațiile ureterale (34).

Creșterile presiunii intraureterale peste 30 mm Hg se transmit și bazinetului, deoarece joncțiunea pielo-ureterală se șterge și ca urmare se constituie un rezervor unic pielo-ureteral în care presiunea este egală. Deoarece diversele zone ale acestui rezervor nu se contractă simultan, urina acumulată suferă un brasaj continuu. Contracțiile mici ureterale nu pot modifica lumenul ureteral, dar nu din cauză că musculatura ureterală a obosit, deoarece potențialele de acțiune indică o activitate musculară continuă, care menține ridicată presiunea intraureterală.

Cercetările experimentale și clinice au evidențiat prezența undelor antiperistaltice, frecvente după unii autori, rare după alții, care pot transporta retragrad germenii din vezică pînă la bazinet. S-au demonstrat de asemenea contracții ureterale ectopice provocate de diverse spine iritative (calculi, infecții localizate, cicatrice chirurgicale etc.), care segmentează coloana lichidiană, împingînd segmentul superior spre bazinet și pe cel inferior spre vezică. În sfîrșit, s-au constatat și unde regurgitate — refluxul într-un ureter dilatat înaintea unui obstacol —, evidențiate radiocinematografic prin mișcări de du-te-vino fără propulsia urinii. S-a descris chiar un mecanism în doi timpi, observîndu-se că la perfuzia ureterului obstruat distal cu

lichid la presiunea de 6 cm apă cistoidul mijlociu se dilată, deoarece primește atît urina adusă de undele peristaltice din cistoidul superior, cît și urina refulată prin distensia cistoidului inferior, care se scurtează și se contractă, iar cînd presiunea de perfuzie ureterală este mărită la 11 cm apă toți cistoizii sînt dilatați și lichidul regurgitează în bazinet. Cei mai ușor distensibili sînt cistoizii superior și mijlociu și cel mai rezistent la distensie este cistoidul inferior. Undele antiperistaltice și regurgitațiile pasive vor avea influențe nocive asupra rinichiului, mai ales dacă obstrucția este localizată în ureterul superior, în timp ce în obstrucțiile ureterului distal aceste unde sînt atenuate înainte de a ajunge la bazinet.

Obstrucțiile totale mai puțin îndelungate sau cele parțiale produc alterări funcționale renale, care se instalează într-o anumită succesiune și anume în primul rînd scade capacitatea de concentrare și apoi excreția de acizi și, pe măsură ce crește presiunea ureterală, scade RFG și FSR. În perioada imediat postobstructivă s-au evidențiat și scăderi ale eliminărilor urinare de Na^+ , datorate intensificării reabsorbției tubulare a Na^+ , în condițiile scăderii ratei filtrării glomerulare și a fluxului urinar prin tubi. Creșterea presiunii ureterale în condițiile diurezei apoase sau manitolice, se însoțește de eliminarea unei urini cu osmolalitate crescută, deoarece reabsorbția intensă a Na^+ a mărit gradientul osmotic corticomedular, stimulînd reabsorbția apei în tubii colectori.

Presiunea intraureterală, atîngînd uneori în 10 minute nivelul maxim de 60—100 mm Hg, se menține cîteva ore, după care începe să scadă progresiv, în 4 ore ajungînd la aproximativ 40 mm Hg și în 24 ore la niveluri ușor superioare normalului (94). Mecanismele diminuării presiunii intraureterale sînt multiple și complexe, impor-

tanță deosebită avînd în special modificările hemodinamice renale și fenomenele de reabsorbție.

Creșterea presiunii intraureterale determină la început creșterea irigației rinichiului respectiv, printr-un răspuns miogen arteriolar. La cîinii cu flux urinar normal, după 15 minute de la instalarea ocluziei ureterale, FSR ajunge la valori cu 50% superioare celor normale, în timp ce la cîinii cu diureză manitolică, sau la cei care au suferit o traumă operatorie, creșterile FSR sînt mici sau chiar absente. Concomitent egalizării presiunii renale cu cea din venele interlobare, FSR scade din cauza creșterii rezistenței vasculare renale, în același timp scăzînd și consumul renal de O_2 și instalîndu-se un metabolism predominant anaerob. Diminuarea FSR ipsilateral, care atinge valorile minime în prima săptămînă, se însoțește de creșterea irigației rinichiului controlateral. Ischemia renală, împreună cu compresiunea exercitată de bazinetul dilatat, sînt considerate ca răspunzătoare de distrugerile renale provocate de obstrucțiile ureterale; alți autori atribuie însă un rol mai important alterării drenajului venos, consecință a compresiunii venelor renale în hil de către bazinetul dilatat.

Stabilirea unor căi noi de reabsorbție contribuie substanțial la scăderea presiunii intraureterale. Obstrucția ureterală inversează gradientii presionali, presiunea intrapielică ajungînd la 60—100 mm Hg, ceea ce are ca urmare instalarea unui reflux pielo-venos, care se menține ulterior și la presiuni mai scăzute și diminuează apoi progresiv, pe măsură ce se produce fibroza spațiilor interstițiale. După aproximativ două săptămîni de la obstrucția ureterală, ca urmare a modificării epiteliului bazinetului și papilelor care capătă aspect endotelial, se intensifică refluxul pielo-tubular și apare un reflux direct tubulo-venos și mai puțin tubulo-limfatic. Tubii colectori și re-

cesurile caliceale au capacitate de reabsorbție, datorită plexurilor bogate venoase și limfatice din jurul pedicului renal, iar în timpul obstrucțiilor ureterale această capacitate se accentuează. Intrarea în funcție a acestor căi de rezorbție, evidențiată prin reabsorbția unor substanțe filtrate glomerular (creatinină, manitol, sucroză), permite menținerea la un nivel ridicat a filtrării glomerulare. Reabsorbția are loc prin canalele dintre celulele tubulare, ca urmare a unor modificări funcționale reversibile, care dispar odată cu normalizarea presiunilor ureterală și tubulară.

În sfîrșit, un alt mecanism de scădere a presiunii intraureterale este dilatarea bazinetului și a rinichului, lungimea maximă fiind atinsă foarte repede în timp ce deformăția diametrală, mult mai pronunțată, se instalează progresiv în aproximativ 6 ore. Din legea lui Laplace ($P = T/R$) se poate deduce că presiunea intramurală (P) va scădea, deoarece, în condițiile unei obstrucții acute tensiunea parietală (T) scade printr-un fenomen de *stress-relaxation*, iar raza (R) crește prin dilatație. Acest fenomen fizic este mai accentuat în cazul ureterelor supuse anterior la debite urinare anormal de ridicate, de exemplu după nefrectomia unilaterală, probabil din cauza creșterii numărului și a dimensiunii fibrelor musculare sau a reorientării lor (82).

Cu ajutorul unui aparat care măsoară concomitent diametrul ureterului și presiunea intraureterală, printr-o ecuație bazată pe o modificare a legii lui Laplace, s-a calculat tensiunea peretelui ureteral, demonstrîndu-se că după ligatura acută a ureterului la cîine se produce doar o creștere ușoară a tensiunii parietale bazale, dar cu creșterea mai importantă a tensiunii parietale de vîrf, explicînd presiunea ridicată intraureterală după obstrucție. La cîteva ore după obstrucție, tensiunea parietală bazală

crește mult și de aceea ureterul nu mai poate genera contracții și începe să se dilate, presiunea hidrostatică intra-ureterală scăzând, în timp ce tensiunea parietală bazală se menține ridicată și de aceea nu se mai pot produce contracții. Infecția ureterului obstruat cu germeni gram negativi nu mai permite creșterea tensiunii parietale și nici producerea de contracții.

Determinările directe și prin metoda *clearance*-urilor au evidențiat, după mai multe ore de la obstrucția ureterului, creșteri ale presiunilor ureterală, tubulară și capilară peritubulară, însoțite de scăderi ale FSR, probabil datorate în special presiunii ureterale crescute, deoarece nici presiunea hidrostatică și nici presiunea de sistare a fluxului nu sînt scăzute. Consumul renal de O_2 este diminuat, atît ca rezultat al scăderii RFG, cît mai ales datorită diminuării cantității de Na^+ care trebuie reabsorbită din filtratul glomerular. După 24 ore de la obstrucția ureterului presiunea intra-ureterală a scăzut, iar presiunea tubulară a ajuns la normal sau chiar la valori cu 30% inferioare celor normale. Prin micropuncții s-a demonstrat că la șobolan la 24 ore după obstrucție presiunile de sistare a fluxului și presiunea din capilarele glomerulare au scăzut cu 40%, dovadă a creșterii progresive a rezistenței arteriolelor aferente, iar FSR a scăzut la 40% din normal. După o săptămînă de obstrucție valorile presiunii ureterale și cele ale FSR sînt și mai scăzute.

Recuperarea funcțională după înlăturarea obstacolului evoluează diferit, depinzînd în cea mai mare măsură de durata obstrucției. Uneori se menține o inactivitate relativă a căilor excretoare, manifestată prin diminuarea frecvenței și a amplitudinii undelor peristaltice (43). Această modificare este consecința oboselii musculaturii netede sau a unui fenomen de histeresis, ureterul, similar altor structuri viscoelastice, dezvoltînd

în timpul relaxării, pentru o aceeași lungime, o tensiune inferioară celei existente în timpul distensiei. Intervenția acestui proces fizic explică de ce ureterul dilatat necesită curenți electrici mai puternici pentru a se contracta. Alteori, după restabilirea permeabilității căilor excretoare contracțiile ureterale sînt mai puternice, datorită hipertrofiei fibrelor musculare care s-a constituit între timp (56).

Normalizarea modificărilor funcționale renale depinde de asemenea de durata obstrucției. Astfel filtrarea glomerulară revine rapid la normal după obstrucții de 5—6 minute, dar se menține un timp deprimată după obstrucții de 5 ore. Presiunea din capilarele glomerulare este normală după cîteva ore de obstrucție, dar rămîne scăzută după obstrucții de 24 ore, la fel ca și FSR. Excreția Na^+ și a Cl^- , care nu se modifică după obstrucțiile de scurtă durată, diminuează după obstrucții de 24 ore, iar osmolalitatea urinii este foarte scăzută după obstrucțiile de scurtă durată, indiferent dacă în timpul obstrucției a fost crescută sau diminuată, ca urmare a scăderii capacității renale de concentrare a urinii. Deci după obstrucțiile cu durată peste 5 ore, înlăturarea obstacolului este urmată de instalarea unui flux aproximativ normal de urină diluată, fără tendința de pierdere de săruri. În obstrucțiile complete, care persistă mai mult de o săptămînă, se produc leziuni organice care fac ca reversibilitatea funcțiilor renale să fie doar parțială. Astfel după obstrucții de 2 săptămîni RFG în timp de 3—4 luni a ajuns doar la 70% din valoarea normală. Obstrucțiile mai îndelungate duc la distrugerea rinichiului.

2. Obstrucțiile cronice unilaterale parțiale ale căilor urinifere superioare sînt condiționate de debitul urinar, permeabilitatea fiind menținută la fluxuri urinare scăzute, iar la diureze crescute apărînd obstrucția. Cel

mai deseori bazinetul este în formă de pilnie și de aceea în cazul unor diureze intense (diabet insipid, diurează compensatorie după nefrectomie controlaterală etc.) factorul limitant al scurgerii de urină este joncțiunea vezico-ureterală, care în cazul când nu se poate dilata suficient provoacă o ureterohidronefroză; în schimb, în cazul bazinetelor de formă paralelipipedică, distensibilitatea limitată a joncțiunii pielo-ureterale poate produce hidronefroză la fluxuri urinare foarte mari.

Obstrucțiile cronice parțiale pot fi funcționale sau organice, în primul caz calibrul ureteral permițând introducerea unui cateter, dar nu și propagarea undelor peristaltice normale, în timp ce în al doilea caz este împiedicată atât cateterizarea retrogradă cât și propagarea undelor de contracție.

Obstrucțiile mecanice sînt provocate de calculi inclavați, stenoze, ligaturi etc., iar stenozele funcționale, situate la extremitățile ureterale (joncțiunile pielo-ureterală și vezico-ureterală) sau de-a lungul ureterului, pot avea diverse cauze:

- aglomerarea de fibre circulare și absența fibrelor longitudinale, consecință a împiedicării creșterii în lungime a ureterului, creează o zonă de rezistență crescută la distensie, necesitînd o forță mai mare pentru împingerea bolului urinar;

- absența congenitală sau cicatriceală a fibrelor musculare, dezorganizarea sau infiltrarea cu țesut fibros a peretelui ureteral sau anastomoza uretero-ureterală creează un segment care oprește propagarea potențialelor de acțiune și a undelor de contracție — segment aperistaltic —, cauză a achalaziei, hidronefrozei intermitente, ureterocelului;

- înconjurarea ureterului cu structură normală în țesut fibros împiedică de asemenea propagarea undelor de contracție (fibroza retroperitoneală, pe-

riureterita postoperatorie, poate și sindromul de venă ovariană dreaptă);

- defectul inervației vegetative extrinseci a ureterului, evidențiat la copii cu mielomeningocel, ar tulbura dinamica ureterală prin facilitarea insuficientă a plexului intramural (dar în ureterectazia congenitală inervația a fost găsită normală); alți autori au sugerat activarea β -receptorilor adrenergici, prezenți la om numai în ureterul distal, drept cauză a dilatației aperistaltice segmentare a ureterului. Defectele de inervație nu par a fi cauza directă a unei obstrucții funcționale ureterale, deoarece peristaltismul este în principiu miogen.

Prezența unui obstacol ureteral provoacă distensia pielo-ureterală deasupra stenozei, cu stimulare concomitentă a frecvenței potențialelor de acțiune, dar cu diminuarea amplitudinii și uneori și cu modificarea formei lor. În cazul unor obstrucții parțiale, hipertrofia și hiperplazia musculaturii netede permite menținerea tranzitului urinar prin zona de obstrucție. S-a calculat că activitatea musculară a unui ureter cu diametrul dublat trebuie să crească de 4 ori pentru a menține nemodificată presiunea intra-ureterală. Musculatura ureterului fiind spiralată, se vor hipertrofia atât fibrele transversale cât și cele longitudinale, și de aceea ureterul se va dilata dar se va și alungi, devenind sinuos. Consecutiv va crește cantitatea de urină intraureterală, fără modificări ale presiunii bazale, datorită creșterii tensiunii parietale. Dar tensiunea parietală nu poate crește decît cu 23% față de nivelul bazal (comparativ cu 164% ureterul normal) și de aceea contracțiile ureterale slabe și cu amplitudine redusă (doar cu 54% peste presiunea bazală față de 180%, în ureterul normal) nu pot forma și transporta boluri urinare. Activitatea excesivă desfășurată de musculatura ureterală duce în final la decompensare, manifestată prin asistolie, aki-

nezie și diminuarea presiunii diastolice, bazinetul evacuându-se pasiv.

În hidronefrozele consecutive unei stenoze a joncțiunii pieloureterale rezultatele determinărilor manometrice au fost contradictorii, din cauza condițiilor diferite de înregistrare. Prin cinefluorografie s-a arătat că în hidronefroza incipientă frecvența și amplitudinea undelor de contracție scad, iar în hidronefrozele avansate undele dispar (13). Unii autori au susținut că în hidronefroza undele nu depășesc 15 mm Hg și apar la intervale de 6—7 minute, iar alții apreciază ca normală activitatea peristaltică ureterală chiar și atunci când presiunea în bazinetul hidronefrotic era sub normală.

În cele mai multe obstrucții valvulare externe (angulație pieloureterală sau uretero-ureterală, cu sau fără vase aberante) debitul de perfuzie pielică de 5 ml/minut (normal 8—10 ml/minut) provoacă blocarea totală a joncțiunii pieloureterale și creșterea presiunii intrabazinetale, dar la un debit de perfuzie mai redus obstrucția dispăre. Aceste date explică perioada lungă necesară pentru constituirea unei hidronefroze și caracterul ei intermitent. Unii autori apreciază că o presiune pielică de peste 30 mm Hg ar fi indicele unei irecuperabilități renale și ar indica nefrectomia. Dar s-au raportat cazuri în care consecutiv unei fibroze retroperitoneale s-a produs un megaureter și, cu toate că peristaltismul era absent și presiunea bazală depășea 30 mm Hg, la câteva luni după ureteroliză peristaltismul ureteral era normalizat.

Stenozele funcționale sau organice vezico-ureterale determină creșteri ale presiunii intraureterale bazale, care atunci când depășesc 15 mm Hg produc megaureter și hidronefroza, dar cu păstrarea peristaltismului ureteral. Cercetările electromiografice efectuate la pacienți cu megaureter au evidențiat prezența potențialelor de acțiune trifazice normale, dar cu scăderea frec-

venței, amplitudinii și a voltajului lor, datorită probabil oboselii musculare. Curbele presionale, obținute ca urmare a perfuziei cu un debit de 10 ml/minut a megaureterelor primare și secundare sau a ureterelor dilatate după reimplantare, sînt de 3 tipuri: creșterea progresivă a presiunii fără platou, atunci când lichidul nu ajunge în vezică, platou presional la peste 15 cm apă, când lichidul poate intra în vezică și un echilibru la o presiune sub 15 cm apă, când nu există obstrucție. Tehnica pare a fi utilă pentru a hotărî asupra indicației terapeutice în cazul unei obstrucții. Prin metoda uroreomanometriei alți autori diferențiază două tipuri de stenoze funcționale: tipul I, în care presiunea bazală crescută deasupra stenozei, amplitudinea redusă a contracțiilor, frecvența complexelor neregulate și viteza redusă de scurgere dovedesc existența unui gradient de presiune și deci posibilități de recuperare și tipul II, în care presiunea bazală este normală, amplitudinea contracțiilor scăzută, viteza de scurgere aproape normală și fără diferențe semnificative între sistolă și diastolă, modificări care sugerează ajungerea în stadiul de decompensare și indică efectuarea unei plastii întinse a segmentului dilatat și hipokinetic.

Hidronefroza, care se instalează în condițiile obstrucțiilor cronice parțiale ale căilor excretore, influențează negativ asupra funcțiilor renale și după perioade de timp, variabile în funcție de gradul și durata obstrucției și de supraadăugarea altor factori (mai ales infecția), produce distrugerea rinichiului. Prin metoda *clearance*-urilor s-a demonstrat că în obstrucțiile cronice parțiale scad atât RFG și fluxul urinar, cît și FSR și excreția netă de acizi, modificările instalîndu-se în prima săptămîină de ocluzie și persistînd cîteva săptămîni. În schimb, modificările excreției Na^+ și ale osmolalității urinare, instalate

după primele ore de obstrucție parțială, ulterior se inversează, astfel încât după câteva săptămâni concentrația urinară a Na^+ este crescută și osmolalitatea urinară este diminuată. Aceste modificări sînt consecința scăderii reabsorbției tubulare a Na^+ , în mai mică măsură decît au scăzut FSR și fluxul urinar tubular, concluzie reieșită din cercetările prin micropuncții care au arătat că după 2–4 săptămîni de la obstrucția ureterală parțială rata filtrării unor glomeruli corticali izolați scăzuse cu 25% și în aceeași proporție se alungise timpul de tranzit proximal.

Studiile efectuate pe un lot de 30 pacienți asupra activității unui rinichi după dezobstruarea căilor excretore au demonstrat, comparativ cu rinichiul controlateral normal, scăderi ale capacității de concentrare și de acidifiere a urinii, dar absența unor diferențe între excrețiile fracționale ale Na^+ ; de asemenea nu s-a notat o diureză postobstructivă în primele 4 zile după eliberarea căilor excretore decît într-un singur caz, fapt care confirmă rezultatele cercetărilor experimentale. Prezența unui rinichi normal previne deci apariția diurezei postobstructive, probabil prin faptul că împiedică creșterea concentrației plasmatică a ureei și/sau a altor substanțe.

3. Obstrucțiile bilaterale determină IRA (a se vedea capitolul respectiv). La 24 ore de la obstrucție presiunea din tubii proximali s-a dublat, iar presiunile din tubii distali și din capilarele peritubulare sînt de asemenea crescute, iar concentrația plasmatică a ureei a crescut de 5 ori, cu toate că rinichii nu par atît de lezați ca după obstrucția unilaterală.

Recuperarea funcțiilor renale după obstrucțiile bilaterale este similară în anumite privințe cu cea după obstrucțiile unilaterale, dar diferă de aceasta prin diureză însoțită uneori de natriureză, care se instalează după înlătu-

rarea obstacolului. RFG este profund diminuată, presiunile în tubii proximali și capilarele peritubulare sînt normale, iar FSR este probabil scăzut. După înlăturarea obstacolului diureza crește de 3–10 ori și se excretă în urină cantități crescute de Na^+ , K^+ , uree și substanțe dizolvate totale. Eliminările urinare crescute de Na^+ se datorează unei tulburări a reabsorbției tubulare a ionului, atît în tubii proximali, dar mai ales în cei distali și colectori. Mecanismul natriurezei nu este cunoscut, dar nu intervine lipsa mineralocorticoizilor, deoarece administrarea de aldosteron nu împiedică natriureza. S-a sugerat că defectul persistent de concentrare ar fi consecința unor lezări ale celulelor ansei Henle sau ale tubilor colectori, ipoteză contrazisă de faptul că modificări similare ale RFG și ale capacității de concentrare a urinii se găsesc și în obstrucțiile unilaterale, în care însă nu există diureză după dezobstrucție. Se pare mai degrabă că alterarea reabsorbției de sare ar fi consecința retenției plasmatică a unor substanțe, care atunci cînd reîncep să se elimine prin urină inhibă reabsorbția tubulară a Na^+ . S-a sugerat că această substanță ar fi ureea, care, perfuzată în cantități ce măresc concentrația plasmatică la valori de jumătate față de cele ce se instalează în obstrucția bilaterală, mărește fluxul urinar și rata excreției absolute a Na^+ la niveluri similare celor din cursul diurezei postobstructive. Dar în aceste condiții natriureza are loc cu o RFG normală, în timp ce după dezobstrucție RFG este diminuată. Reinfuzia i.v. a urinii la șobolanii cu obstrucție unilaterală și normali determină creșteri importante ale fluxului urinar și ale excreției de Na^+ , dovedind că retenția unor substanțe din urină produce diureze cu natriureză postobstructivă; de asemenea circulația încrucișată între un șobolan uremic prin obstrucție și unul normal

mărește de 10 ori fluxul urinar și excreția de Na^+ la animalul normal, în timp ce circulația încrucișată între un șobolan cu obstrucție unilaterală și unul normal nu stimulează diureza.

La cei mai mulți pacienți după dezobstrucția căilor urinifere obișnuit nu are loc o natriureză, sau se produce doar eliminarea excesului de apă și sare reținut în timpul perioadei de obstrucție până la normalizarea volumului extracelular și a capitalului de Na^+ al organismului. Nu se cunoaște încă mecanismul producerii diurezei postobstructive. Creșterea sarcinii osmotice tubulare, deși contribuie la producerea diurezei, nu pare a fi factorul cauzal unic, deoarece s-a arătat că mulți pacienți cu niveluri ridicate ale ureei plasmatice nu fac diureză la dezobstrucție. Scăderea reabsorbției de apă în tubii colectori, consecința fluxului tubular distal rapid de urină, a diminuării osmolalității medulare și poate a scăderii responsivității tubulare la ADH, contribuie de asemenea la diureză, dar factorul cel mai important pare a fi diminuarea reabsorbției Na^+ în tubii proximali și distali, ca urmare a prezenței în urină a unor substanțe acumulate în sânge în perioada de obstrucție și care, excretate în urină, scad reabsorbția Na^+ .

Hidronefroza sarcinii

Evidențiată atât prin pielografii cât și prin examenele necropsice la peste 80% din gravide, hidronefroza sarcinii constă în ectazia sistemului pielo-ureteral. Dilatația căilor excretore superioare este decelabilă încă din săptămâna a 20-a de sarcină, atinge nivelul maxim între săptămânile 20 și 35 și dispare obișnuit rapid după naștere, deși o distensie ușoară persistă câteva luni postpartum. Prezintă în porțiunea ureterală de deasupra strîmtoarei superioare a bazinului, ectazia afectează ambele uretere, care apar alungite și uneori angulate, dar

este mai accentuată de partea dreaptă. Presiunea contractilă medie, aceeași de-a lungul întregului ureter la negravidă, este scăzută la nivelul părții distale a ambelor uretere încă de la începutul sarcinii, frecvența contracțiilor ureterale nu se modifică în timpul gravidității, tonusul ureterului superior crește, atingând un maximum în ultimul trimestru, iar tonusul ureterului inferior se menține scăzut.

În condiții obișnuite urina ajunge din calice în vezică datorită undelor peristaltice ureterale, presiunea intravezicală fiind superioară celei pielice. În timpul sarcinii presiunea pielică crește progresiv depășind-o pe cea intravezicală și ca urmare se instalează ectazia pielo-ureterală, aceste modificări ale sistemului excretor urinar fiind atribuite influențelor hormonale sau mecanice exercitate de sarcină.

Ectazia pielo-ureterală a fost considerată ca făcând parte dintr-o atonie generală a musculaturii netede, datorată modificărilor hormonale caracteristice sarcinii și în special excesului de progesteron. În sprijinul acestei ipoteze este constatarea că la macaca mulatta dilatația pielo-ureterală se menține atât timp cât placenta rămâne pe loc, chiar dacă fătul a fost înlăturat prin histerotomie și mai ales cercetările *in vitro* care au arătat că progesteronul diminuează amplitudinea și tonusul uterului de șobolancă și mai puțin ale uterului femeii și al altor mamifere. Progesteronul exercită aceste efecte acționând asupra β -receptorilor adrenergici, în timp ce estradiolul, care acționează prin intermediul α -receptorilor, produce în special accelerarea ritmului contracțiilor. Ipoteza atoniei generale nu poate explica însă predominanța ectaziei ureterale de partea dreaptă și nici constatarea că la 3 din 4 gravide s-a evidențiat creșterea presiunii bazale și a undelor peristaltice ureterale, dovadă că dila-

tația ureterală nu implică și diminuarea tonusului și a motilității ureterului.

Majoritatea autorilor admit că hidronefroza sarcinii este consecința compresiunii mecanice a ureterelor la nivelul strimtorii superioare a bazinului de către uterul hipertrofiat, iar predominanța ectaziei ureterului drept se explică prin faptul că ureterul stâng este mai protejat de compresiune de către colonul sigmoid. Pentru obstrucția mecanică pledează constatarea că ectazia se manifestă în special în ortostatism și dispare după 10 minute în poziție genupectorală, precum și faptul că după decubit pe partea controlaterală spatelui fetal scade tonusul ureterului superior. Renograma izotopică de asemenea arată o curbă tipică de obstrucție care dispare în decubit lateral. S-a subliniat de asemenea importanța musculaturii abdominale în intensificarea compresiunii exercitată de uterul gravid asupra ureterelor, arătându-se că hidronefroza este mai puțin pronunțată la multipare, la care mușchii abdominali sînt mai relaxați, în schimb este mai frecventă la primipare și la multipare la care sarcinile s-au succedat rapid. Unii autori susțin că ectazia pieloureterală ar fi consecința dilatației plexului venos ovarian, iar alții o atribuie creșterii presiunii în arterele iliace.

Ectazia pieloureterală nu este condiționată de infecție, deși s-a afirmat că atunci cînd dilatația ureterală depășește 10 mm ea este indicativă a unei bacteriurii. De altfel diminuarea presiunii bazale și a amplitudinii contracțiilor ureterului distal poate predispute la reflux vezico-ureteral și la infecție (8).

Refluxul vezico-ureteral

La nivelul joncțiunii ureterale nu există un sfincter și cu toate acestea dispozitivele anatomice locale împie-

dică refluxul urinei din vezică în uretere, deși în timpul micțiunii presiunea endovezicală depășește pe cea intraureterală. Segmentul distal al ureterului, lipsit de stratul muscular circular, străbate oblic straturile musculare ale peretelui vezical și, după un mic traect submucos, se deschide prin meatul ureteral în vezică. Fibrele musculare ureterale cu direcție strict longitudinală se încrucișează deasupra și dedesubtul meatului și apoi se continuă în jos și înăuntru și se unesc cu cele din partea opusă, constituind trigonul superficial, din care coboară fibre pe peretele posterior al uretrei pînă la creasta uretrală. Trigonul superficial este situat deasupra trigonului profund, din care fibre superioare și externe se rulează constituind teaca Waldeyer, care înconjoară ca un tub segmentul intramural al ureterului, aderînd la adventicia lui.

Etanșeitatea joncțiunii vezico-ureterale s-a presupus că ar fi asigurată între micțiuni prin comprimarea segmentului intramural sub influența presiunii intravezicale. Dar presiunea intravezicală între micțiuni nu crește semnificativ și de aceea apare mai probabil că rolul principal în prevenirea refluxului îl are alungirea ureterului intramural, datorită distensiei trigonului sau ascensiunii detrusorului de-a lungul ureterului, concomitent cu închiderea unghiului uretero-vezical și creșterea sprijinului posterior al ureterului pe detrusor. În timpul micțiunii refluxul vezico-ureteral este împiedicat prin aplatizarea ureterului sub influența creșterii presiunii endovezicale, dar și prin tragerea în jos a orificiului uretral și a aplatizării lui pe detrusor, ca urmare a contracției active a trigonului necesară deschiderii colului vezical și, în sfîrșit, prin contracția activă a fibrelor musculare ale trigonului profund la nivelul tecii Waldeyer. Deci, prevenirea refluxului vezico-ureteral nu este da-

rorată unor modificări pasive uretale, ci unor fenomene active, consecințe ale activității corelate a segmentului intramural al ureterului și a detrusorului.

Refluxul vezico-ureteral, definit prin împingerea în contracurent a urinei din vezică în ureter și bazinet, este consecința tulburării complexului pseudosfincterian ureter intramural-detrusor, printr-o insuficiență a ureterului și/sau a detrusorului. Insuficiența ureterală poate fi consecința mai multor cauze. Uneori porțiunea intramurală a ureterului este scurtă, ureterul traversează detrusorul aproape perpendicular, situație care favorizează producerea refluxului, mai ales dacă ureterul este larg. Ureterul scleros, rigid — ureterita terminală tuberculoasă —, nu poate fi colabat și ca urmare refluxul este inevitabil. Hipoplazia congenitală parietală, ca în megavezică sau scleroza mușchiului vezical, împiedică acțiunile detrusorului asupra ureterului, favorizând refluxul. Adeseori se găsesc asociate un detrusor subțire, care scurtează traectul intramural al ureterului și o scleroză locală atât a ureterului cât și a peretelui vezical. Slăbirea localizată a detrusorului lipsește segmentul intramural al ureterului de sprijin și fixare și de aceea în perioadele intermichionale ureterul nu mai poate fi obstruat și apare reflux vezico-ureteral. Rolul principal în producerea refluxului este al insuficienței detrusorului, iar diminuarea peristaltismului ureteral deține doar un rol secundar. Refluxul vezico-ureteral poate fi produs de orice proces patologic sau procedeu medical care determină lărgirea sau rigiditatea meatului ureteral și/sau a ureterului intramural, scurtarea ureterului submucos, slăbirea musculaturii vezicale dinapoia ureterului intramural sau creșterea marcată a presiunii intravezicale (83).

Refluxul vezico-ureteral, cel mai adeseori este secundar, fiind consecința unor leziuni anatomice sau a infecției

vezicale și, doar rareori, este primitiv idiopatic.

A. Refluxul secundar unor leziuni anatomice congenitale sau dobândite poate fi consecința unor mecanisme variate, printre care menționăm:

- anomaliile congenitale ale implantării uretero-vezicale: ureterocel, diverticul paraureteral, extrofie vezicală, ureter ectopic, duplicație ureterală completă, în care refluxul este prezent numai în ureterul care drenează teritoriul renal inferior, deoarece acesta are un traect intramural scurt;

- intervențiile chirurgicale care alterează ureterul sau/și meatul ureteral: rezecția meatului ureteral în cursul exerezei unei tumori vezicale, meatotomia largă pentru extirparea unui calcul intramural, intervențiile pentru ureterocel (meatotomie, rezecție vezicală), reimplantări ureterale, mai ales când ureterul este dilatat (megaureter la copil etc.);

- vezica neurogenă la paraplegici provoacă două tipuri de reflux, cu mecanisme și prognostic diferit și anume: refluxul precoce, benign, incomplet, temporar, datorat hipotoniei detrusorului și poate și a meatului distal și refluxul sever, tardiv, definitiv, datorat hipertoniiei vezicale, cu evacuare incompletă a vezicii și infecție urinară;

- scleroza detrusorului consecutivă cistitei tuberculoase, radice, caustice, interstițiale etc.;

- obstacolele cronice pe căile excretore inferioare (valve, stenoze, polipi ureterali, maladia colului vezical, tumori benigne sau maligne ale prostatei etc.), care determină hipertensiune intravezicală cu decompensare secundară a detrusorului evidențiată prin existența unui reziduu urinar postmichțional;

- obstacolele funcționale în evacuarea urinei, mai ales la copii, disectazia colului vezical, considerate în trecut drept cauze frecvente ale refluxului vezico-ureteral, actualmente se admite

participarea lor în patogenia refluxului numai când există reziduu vezical și disurie și cistografia micțională elimină vezica neurogenă.

B. Refluxul secundar unor infecții urinare acute, în absența unor anomalii anatomice și mai ales a alterării musculaturii uretero-trigonale, a fost considerat a fi frecvent. Dar infecțiile cu germeni gram negativi, cele mai frecvente în practică, nu produc obișnuit tulburări grave ale joncțiunii vezico-ureterale normale care să determine reflux, după vindecarea infecției refluxul nu dispare întotdeauna, iar la intervențiile chirurgicale efectuate pentru corectarea refluxului nu au fost descoperite niciodată leziuni inflamatorii ale meatului ureteral. De aceea apare mai probabil că în aceste cazuri este vorba de un reflux preexistent infecției, descoperit cu ocazia investigațiilor efectuate, sau de o joncțiune uretero-vezicală la limita competenței, care se lărgeste cu ocazia unei infecții urinare, permițând reflux urinar ce dispare însă după vindecarea infecției.

Refluxul primitiv idiopatic este o anomalie congenitală a joncțiunii uretero-vezicale caracterizată prin asocierea a 3 elemente: laxitatea trigonului, deficiența fibrelor musculare ale ureterului terminal și un traect scurt al ureterului submucos, cu ectopie laterală a meatului ureteral.

Alți autori atribuie refluxul absenței valvulei ureterale și a peristaltismului ureteral. În sprijinul acestei ipoteze sînt aduse cercetările care au arătat că undele peristaltice sînt mai frecvente dar mai puțin ample, iar presiunea bazală este mai ridicată în ureterul cu reflux. În timpul refluxului încetează peristaltismul pe o perioadă mai lungă în ureterul distal decît în cel proximal, concordînd cu constatarea că refluxul este adesea localizat doar în segmentul distal. La copii cu megaureter s-a evidențiat o deficiență a presiunii în timpul refluxului,

segmentele proximale fiind mai dilatate decît cele distale, constatare pe baza căreia se ajunge la concluzia că în refluxul vezico-ureteral este mai degrabă vorba de un deficit al presiunii peristaltice ureterale decît de o atingere izolată a joncțiunii vezico-ureterale.

Refluxul idiopatic la copii poate dispărea cu timpul ca urmare a creșterii ureterului și a diminuării importante a rezistențelor cervico-ureterale și ale presiunii intravezicale în timpul micțiunii.

Consecințele nocive ale refluxului vezico-ureteral, pur mecanice, constau în hipertensiunea retrogradă și creșterea travaliului ureteral și depind de presiunea la care apar, acest criteriu stînd la baza diferențierii unui reflux activ și a unui pasiv. Refluxul activ se produce numai în timpul micțiunii, cînd presiunea endovezicală atinge niveluri maxime (reflux micțional), este unilateral, adesea incomplet și obișnuit bine tolerat, dacă peristaltismul ureteral nu este modificat. Refluxul pasiv se produce în perioadele intermicționale, cînd presiunea endovezicală atinge un anumit nivel și gravitatea sa este cu atît mai mare cu cît apare la presiuni mai scăzute, deoarece produce inexorabil o dilatație ureterală importantă și insuficiență renală. Cercetările experimentale au precizat că la cîine în caz de reflux vezico-ureteral presiunea bazinetală se modifică concomitent cu cea intravezicală, care rămîne însă întotdeauna mai mare cu aproximativ 5 mm Hg, iar cînd bazinețul este destins de urina care refluează survin contracții ureterale puternice la interval de 6—12 secunde, care pot depăși presiunea intravezicală și să persiste tot timpul micțiunii. În schimb, în megaureter tonusul ureteral este scăzut, refluxul apare la presiuni vezicale mai mici de 10 mm Hg și presiunea se transmite în întregime bazinețului, activitatea pielo-ureterală fiind ineficientă. Leziunile medulare la

şobolani determină creşterea presiunii intravezicale care rapid produce dilataţie ureterală şi reflux, în aceste condiţii existînd o corelaţie directă între presiunea intravezicală şi cea tubulară şi o corelaţie inversă cu filtrarea glomerulară.

Urmărirea îndelungată a unor pacienţi cu reflux unilateral instalat ca urmare a unor intervenţii chirurgicale urologice (incizia unui ureterocel, rezecţia unei tumori vezicale cu sau fără reimplantare ureterală) a arătat că, după 1—11 ani de la intervenţie, 6 din 9 pacienţi aveau urini sterile, urografie perfectă, funcţiile renale (explorate prin *clearance*-urile la inulină şi PAH şi extracţia de PAH) normale, iar la ceilalţi 3 urografia arăta dilataţie renală şi a căilor excretore şi aspecte de pielonefrită, scăderi paralele ale *clearance*-urilor la inulină şi la PAH, iar extracţia de PAH, normală într-un caz, era diminuată cu 15% în celelalte două. Asocierea unui *clearance* normal cu o extracţie modificată de PAH arată că s-au produs leziuni renale localizate, în care parenchimul renal distrus a fost înlocuit cu ţesut scleros slab irigat, restul rinichiului conservîndu-şi structura şi funcţia normale. Deci, în lipsa infecţiei urinare influenţa refluxului vezico-ureteral asupra rinichiului este minimă sau chiar nulă.

Constatarea asocierii foarte frecvente a pielonefritei cu refluxul uretero-vezical a stimulat cercetări pentru stabilirea corelaţiilor dintre aceste afecţiuni. Studiile radiologice, care au precizat că în pielonefrite semnele sînt consecinţa cicatricelor renale şi constau în deformări şi retracţii caliceale (aspect tasat, rigid, tubular, convex, împăstat) şi atrofia corticală segmentară sau totală, au decelat prezenţa acestor semne la 79% din pacienţii care prezentau şi reflux vezico-ureteral iar la copii la 85%. Aceste constatări certifică rolul important al refluxului vezico-ureteral infectat în patogenia pielonefritelor (a se vedea capitolul „Infec-

ţiile căilor urinifere“). Dar refluxul, cel puţin cel uşor, adesea este rezultatul şi nu cauza infecţiei, inflamaţia mucoasei şi iritabilitatea putînd compromite funcţia joncţiunii vezico-ureterale. De aceea adeseori după un tratament corect şi îndelungat al unor infecţii urinare însoţite de reflux vezico-ureteral se constată dispariţia refluxului. Astfel un studiu efectuat pe copii mici cu infecţii urinare şi reflux a arătat că, odată cu eradicarea infecţiei, refluxul a dispărut în 90% din cazurile de reflux tip I (reflux intermitent), în 60% din cazurile de tip II (reflux patent dar cu căi urinifere superioare normale), dar numai în 20% din cazurile de tip III (reflux însoţit de ureterohidronefroza). Deci, refluxul vezico-ureteral infectat favorizează infecţia căilor urinifere superioare şi mai ales a recidelor prin suprimarea evacuării normale şi complete a vezicii, dar acestea se pot produce şi în absenţa refluxului. În schimb, refluxul vezico-ureteral fără infecţie urinară este în general foarte bine tolerat.

I. Obstrucţiile căilor urinifere inferioare

Obstrucţiile căilor urinifere inferioare sînt consecinţa unor afecţiuni care astupă sau comprimă colul vezical sau uretra. Frecvenţa cauzelor obstrucţiilor diferă în funcţie de vîrstă, la sugari şi copii mici importanţa majoră fiind a malformaţiilor congenitale şi în special a valvelor uretrale şi a stenozei meatului, în timp ce disectazia colului vezical, considerată în trecut ca foarte frecventă, este în realitate destul de rară, iar la adulţi etiologia diferă în funcţie de sex, la femei cauzele dominante fiind sarcina, calculii şi neoplaziile pelvine şi la bărbaţi tumorile benigne şi maligne ale prostatei, calculoza şi stricturile uretrale.

Consecinţele obstrucţiilor căilor urinifere inferioare vor fi diferite după

cum obstacolul realizează oprirea totală a scurgerii de urină sau doar dificultăți în evacuarea vezicii.

Obstrucțiile acute totale ale căilor urinifere inferioare realizează o IRA, deoarece conductul urinifer este unic (a se vedea capitolul respectiv).

Obstrucțiile cronice parțiale la fel ca și în alte organe, vor determina inițial hipertrofia musculaturii neteed a conductelor suprajacente, realizând astfel contracții mai puternice, care permit ca urina să poată străbate segmentul strîmtat, iar mai târziu, ca urmare a accentuării obstrucției, se va ajunge la epuizarea acestui mecanism compensator cu distensie progresivă și apoi retenție urinară completă. Astfel, în cazul unui obstacol uretral, indiferent de etiologia sau sediul său, se constată în faza compensată sau de luptă, că musculatura netedă a detrusorului vezical se hipertrofiază, perețele vezical se îngroașe, fasciculele de fibre musculare proemină sub mucoasă constituind „coloane” prin a căror încrucișare rezultă „celule”. Acest mecanism permite ca o anumită perioadă de timp vezica să se golească complet cu ocazia micțiunii și pacientul să nu aibă suferințe. Dar obstrucția accentuându-se, musculatura vezicală, deși hipertrofiată maximal, devine incapabilă să evacueze complet vezica și ca urmare se constituie un reziduu postmicțional, care crește progresiv. Celulele vezicale se măresc amorsînd diverticuli vezicali, iar mai târziu, ca urmare a creșterii presiunii intravezicale, se ajunge la forțarea meaturilor ureterale și, în cazul în care obstacolul nu poate fi înlăturat, cu timpul se instalează o hidronefroză bilaterală. Această fază de decompensare vezicală este agravată de supraadăugarea infecției, care nu întîrzie să apară de îndată ce a apărut staza urinară. În sfîrșit se ajunge în faza de distensie în care vezica nu își mai poate evacua conținutul și ca urmare nu mai există micțiuni propriu-zise, ci emisiuni necontrolabile

de urină prin prea plin (retenția cronică incompletă). La nou-născut și sugar faza compensată nu există și primul semn care indică existența unui obstacol pe căile urinifere inferioare este distensia. Această particularitate este datorată faptului că malformațiile obstruative — cauza cea mai frecventă a disuriei la această vîrstă — debutează în uter, iar detrusorul încă insuficient dezvoltat nu se poate hipertrofia ci se dilată.

Retenția acută este o complicație care poate apare în orice stadiu evolutiv al unei obstrucții a tractului urinifer inferior și constă în imposibilitatea evacuării vezicale brusc apărute și constituirea unui glob vezical (a se vedea „Retenția de urină”).

Infecțiile tractului urinifer

În condiții fiziologice tractul urinifer este steril, excepție făcînd uretra inferioară, care la ambele sexe este sediul unei flore bacteriene saprofite. Sterilitatea tractului urinifer se menține grație unor mecanisme complexe locale și sistemice, încă insuficient studiate, care împiedică dezvoltarea germenilor ce invadează segmentele inferioare ale tractului, în special cu ocazia micțiunii și a actului sexual. Dintre aceste mecanisme un rol fundamental deține evacuarea completă și nestingherită a urinii, condiționată de permeabilitatea normală a căilor excretore și de funcția adecvată a sistemelor valvulare care se opun ascensiunii germenilor. Urina umană normală permite dezvoltarea unor germeni, unii constituenți urinari favorizînd chiar creșterea lor (glucozuria), în timp ce alții exercită efecte bactericide generale (concentrațiile crescute de uree, scăderea pH sau a osmolalității urinare sub 300 mOsm/l etc.), sau specifice (lizozimul față de mycobacterium tuberculosis, proteina Tamm-Horsfall față de virusuri etc.).

Mucoasa căilor urinare posedă puternice mecanisme de apărare antimicrobiană, dovadă fiind constatarea că la o oră după aplicarea directă pe mucoasa vezicală de *Esch. coli* marcați cu ^{32}P supraviețuiau numai 0,3% din germeni, iar mucoasa prezenta radioactivitate. Efectul bactericid al mucoasei a fost atribuit fagocitozei (84), sau producerii unor acizi organici de către uroepiteliu (66). Atât în mucoasa căilor urinare inferioare, cât mai ales în rinichi, se găsesc celule care sintetizează anticorpii prezenți în urină, a căror importanță fiziologică este încă în discuție, dar al căror titru crește mult în infecțiile urinare. Un argument pentru importanța acestor anticorpi este faptul că la cîine după administrarea de droguri imunosupresoare crește flora bacteriană uretrală după cateterizare. Un rol important în menținerea sterilității tractului urinar la bărbat deține și secreția prostatei, care prin anumiți constituenți (spermina?) exercită efecte bactericide asupra multor germeni gram negativi și pozitivi. Acestor mecanisme locale de apărare li se adaugă mecanismele imunologice sistemice, dovadă fiind creșterea concentrațiilor serice ale IgM în infecțiile urinare primare și a celor ale IgG în reinfecțiile cu același germen sau cu un altul foarte apropiat ca structură antigenică. Deși problema este încă controversată, cei mai mulți autori admit că acești anticorpi protejează rinichii de infecții ascendente sau hematogene. În anumite condiții aceste complexe mecanisme de apărare sînt depășite sau anihilate și ca urmare se instalează infecții ale tractului urinar.

Infecțiile tractului urinar, denumite de unii autori infecții urinare, termen sinonim, evitat de unii autori fiind ambiguu, sînt caracterizate prin prezența și înmulțirea unor germeni patogeni în diverse segmente ale arborelui urinar (mucoasa căilor excretore sau parenchimul renal), evidențiată prin

bacteriurii semnificative, definite printr-un număr inițial de germeni mai mare de $10^5/\text{ml}$ urină. În infecțiile urinare acute și subacute bacteriuria este însoțită de leucociturie, fiind considerate patologice leucocituriile care depășesc 2 000 elemente/minut. Prezența unei leucocituri importante autentifică o urocultură pozitivă și confirmă diagnosticul de infecție a căilor urinare. Dar leucocituriile au o importanță diagnostică mai redusă decît bacteriuriile deoarece sînt prezente și în unele afecțiuni renale neinfecțioase (nefropatii toxice, fenacetinice, lupice, glomerulonefrita acută, litiaza renală neinfectată etc.), precum și în reacțiile inflamatorii ale căilor urinare în contact cu afecțiuni de vecinătate (apendicită, inflamații pelvine etc.), iar în infecțiile urinare cronice leucocituria poate lipsi.

Infecțiile căilor urinare au primit pînă nu de mult o atenție mai redusă — în special formele cronice care determină, cel puțin o anumită perioadă de timp, tulburări puțin supărătoare pentru bolnav — din cauza dificultăților de explorare și diagnostic. Dar constatarea frecvenței acestor afecțiuni și a consecințelor lor extrem de grave dacă nu sînt tratate corect și la timp, precum și perfecționarea metodelor de diagnostic (bacteriometrice, imunologice, radiologice etc.) au adus prețioase contribuții la cunoașterea unor aspecte patogenice ale acestor afecțiuni și au permis obținerea unor rezultate terapeutice mai bune.

Studiile epidemiologice, bazate pe decelarea de bacteriurii semnificative asimptomatice în diverse colectivități, precum și la pacienții internați în spital pentru bacteriurii simptomatice, coroborate cu studiile radiologice și cu cele morfopatologice, au evidențiat frecvența nebănuită de mare a infecțiilor tractului urinar și existența unor mari diferențe intersexuale la diverse grupe de vîrstă.

La nou-născuți s-a evidențiat prezența bacteriuriei, în urina recoltată prin puncție vezicală, la 11 băieți și 3 fetițe din 1 400 copii investigați (1), diferențele intersexuale fiind mult mai mici comparativ cu cele obținute de alți autori, care găsesc bacteriurii semnificative la 2,7% din băieți și absența lor la fetițe (54). Prevalența infecțiilor căilor excretore la băieți este atribuită frecvenței mai mari a anomaliilor de dezvoltare ale acestor structuri, dar probabil că mai intervin și alte cauze, deoarece ulterior bacteriuria de obicei dispare spontan (1). După primul an de viață incidența bacteriuriilor crește progresiv la fete, studiile efectuate pe școlari (5—14 ani) evidențiind prezența bacteriuriei la 1,2% fete și numai la 0,03% băieți (46), frecvența la fete crescând cu vârsta, cu o rată anuală de 0,32% (47). La adulți prevalența infecțiilor urinare la sexul feminin este și mai mare, între 16 și 65 ani bacteriuria fiind prezentă la 4,4% din femeile examinate și numai la 0,5% din bărbați (58), frecvența la femei crescând cu vârsta și atingând 10% la grupul între 55—64 ani. Peste 65 ani se remarcă o creștere a frecvenței infecțiilor și la bărbați (7%), dar la femei frecvența ajunge la 30% (75). Statisticile demonstrează că aproximativ 20% din femei au avut sau vor avea în cursul vieții un episod infecțios al arborelui urinar. Probabil că un rol important în prevalența infecțiilor urinare la femei au și sarcinile, care în 4-10% din cazuri se complică cu infecții ale tractului urinar, la începutul sarcinii existând o simplă bacteriurie asimptomatică, iar în cursul sarcinii sau în postpartum infecția devenind manifestă. Frecvența pielonefritei la gravide a fost atribuită modificărilor dinamicii ureterale (a se vedea „Hidronefroza sarcinii”), prezenței refluxului vezico-ureteral, eventualelor anomalii structurale ale tractului urinar, factorilor metabolici (glucozurie etc.), cateterismelor repetate etc. Prezența infec-

țiilor tractului urinar la gravide are consecințe nocive pentru evoluția sarcinii, măbind prematuritatea și mortalitatea, deoarece germenii pot străbate placenta și endotoxinele produc leziuni placentare și deciduale. În afara gravidității nu s-a studiat încă frecvența pielonefritei la cei cu infecții urinare și bacteriurie. Modificări ale pielografiei i.v. (caliectazie) au fost evidențiate doar la 13% din fetițele cu bacteriurii, dar cu toate că numai 17% dintr-un lot de femei cu infecții simptomatice ale tractului urinar prezentau modificări pielografice, 50% din ele aveau bacteriurii renale, ceea ce sugerează că un număr mult mai mare din ele aveau leziuni renale (24). La pacienții spitalizați frecvența infecțiilor urinare ajunge la bărbați la 7,5% sub 70 de ani și 20% peste 70 de ani și la femei la 15% și, respectiv, 30% (40).

Studiile microbiologice au demonstrat că infecțiile căilor excretore sînt produse de cele mai multe ori de un singur germen patogen, de aceea atunci cînd prin urocultură se izolează mai mulți germeni de obicei s-a comis o greșală în recoltarea urinei; iar cînd la repetate însămînțări se izolează aceiași 2-3 germeni în mari cantități, de cele mai multe ori există anomalii structurale ale tractului urinar. În bacteriuriile asimptomatice și în primoinfecțiile urinare. *Esch. coli* singur este germenul răspunzător în 85—90 % din cazuri, iar în infecțiile urinare simptomatice frecvența colibacilului scade, deși rămîne încă germenul cauzal principal. În general se poate constata că cu cît este mai mare frecvența infecțiilor cronice ale tractului urinar, cu atît este mai scăzută frecvența cazurilor datorate *Esch. coli*. Din cele peste 1 000 serotipuri de colibacili, rezultînd prin combinarea a 148 serotipuri 0,49 tipuri H și 91 tipuri K, numai cîteva duzini sînt izolate din urina infectată, în special serotipurile 0 (01, 04, 06, 07, 025, 050, 075). Acest fapt dovedește patogenitatea specifică

a unor serotipuri de colibacili pentru tractul urinifer sau, mai probabil, reflectă distribuția lor în flora normală colică, deoarece prevalența unui anumit serotip de *Esch. coli* în infecțiile tractului urinifer este similară cu prevalența lui în fecalele subiecților martor neinfecțați (35), iar sușa răspunzătoare pentru o infecție este de obicei serotipul predominant din fecalele pacientului (70). Pentru a se admite că un anumit colibacil izolat din urină este agentul causal al bacteriuriei și nu rezultatul unei contaminări a urinei în timpul recoltării, germenul trebuie să fie prezent în urină în număr de peste $10^5/\text{ml}$ — bacteriurie semnificativă (25). Conceptul bacteriuriei semnificative se referă doar la probe recoltate de la pacienții asimptomatici infectați cu bacili gram negativi; limitele de confidență ale bacteriilor viabile în cazul pacienților cu bacteriurii simptomatice și/sau cu alte microorganisme decât bacili gram negativi sînt desigur diferite (76).

În infecțiile urinare complicate, în cele recidivante, mai ales cînd există anomalii structurale ale căilor urinare, la cei care au fost supuși unor cure de antibiotice repetate și mult mai rar în primoinfecții se izolează alți germeni patogeni, mai ales bacili gram negativi, în special din grupul *proteus* (*mirabilis*, dar și *vulgaris*, *rettgeri*, *morgani*, *providencia*), precum și din grupul *Klebsiella* (forme înrudite — *enterobacter*, *serratia*), *pseudomonas aeruginosa* etc. și mult mai rar coci gram pozitivi (*streptococul D* și *B*, *stafilococul auriu* și *stafilococul alb coagulaznegativ* etc.). Se notează și unele particularități, enterococii fiind prezenți mai ales la diabetici și la cei cu tumori, *stafilococii albi* și *epidermidis* în anumite cistite acute, *stafilococul auriu*, provenit de obicei dintr-un focar septic primar, determină infecții hematogene cu caracter supurativ (pielonefrite, flegmon perinefritic etc.) și numai rareori este cauza unor infecții

canaliculare. Din urina pacienților cu infecții urinare s-au mai izolat diverși fungi și levuri, mai ales de la diabetici și de la cei care au primit tratamente repetate cu antibiotice cu spectru larg, iar recent s-a sugerat și participarea unor virusuri — adenovirusul în cistita hemoragică.

Cercetările recente au evidențiat creșterea rapidă a infecțiilor plurimicrobiene ale tractului urinifer, atîngînd pînă la $1/3$ din total, obișnuit cu 2 specii diferite și mai rar cu 2 serotipuri ale aceluiași germen, iar în anumite circumstanțe speciale (cateterism vezical permanent, nefrostomie, pielonefrită cronică evoluată) s-au evidențiat chiar infecții cu 3 germeni (0,7% din cazuri). În practică este prezent întotdeauna unul din următorii germeni: *proteus*, *piocianic*, *stafilococ auriu*. De asemenea la pacienții care au fost internați în spital pentru diverse afecțiuni și au primit variate tratamente antibiotice se produc infecții ale căilor urinare cu microorganisme neobișnuite — floră de spital —, provenite din flora intestinală a pacientului și creînd probleme grele terapeutice, deoarece de obicei acești germeni sînt puțin sensibili la antibioticele obișnuite. O tendință asemănătoare s-a constatat la bătrîni.

Căile de infecție a tractului urinifer

Căile de infecție a tractului urinifer sînt cea ascendentă, cea mai frecventă, cea descendentă (hematogenă), probabil rară, și cea limfatică încă insuficient studiată.

Calea ascendentă este considerată actualmente drept cea mai importantă, cele mai multe infecții ale tractului urinifer fiind datorate unor germeni originari din intestin, care, colonizînd obișnuit perineul și uretra anterioară, pot ajunge în anumite condiții să infecteze și vezica. Obișnuit la nivelul joncțiunii cutaneo-mucoase vulvare, a labiilor și vestibulului vaginal la

femeie și în șanțul balano-prepuțial la bărbat se găsește o abundentă floră microbiană saprofită, constituită mai ales din germeni gram pozitivi (*corynebacterium*, lactobacili, stafilococi coagulaznegativi, enterococi etc.) și mai rar enterobacterii, această floră colonizând la ambele sexe și uretra anterioară. Culturile efectuate din meatul urinar și primul cm al ureterei au izolat la femei în 82% *corynebacterium*, în 77% stafilococi și în 18% colibacili, culturile recoltate din uretră la 1,5 cm de meat arată o scădere la 42%, 32% și 4%, iar la 3 cm de meat la 34%, 28% și 2%. La cei cu infecții ale tractului urinifer se produce o modificare calitativă, permanentă sau ciclică, a florei perineale prin predominanța germenilor gram negativi (enterobacterii, proteus) de origine intestinală, acești germeni colonizând și uretra. Colonizarea uretrei este uneori intermitentă și constă doar într-un număr redus de germeni, alteori este permanentă, realizând un adevărat film bacterian în 1/3 inferioară a uretrei (26). La cei cu infecții urinare recidivante prelevările din uretră (în apropierea colului vezical) au fost pozitive în 75% din cazuri, proporția germenilor patogeni fiind de 55%. Nu se cunosc factorii care explică aceste modificări, dar au fost incriminate la femei secreții vaginale, modificările endocrine (în special estrogenii), condițiile igienice, îmbrăcămintea inadecvată etc.

S-au adus dovezi convingătoare atât la adulți cât și la copii că bacteriuria este precedată de colonizarea zonei periuretrale de către germenul infectant. S-a evidențiat o bună corelație între sușele de *Esch. coli* izolate din vagin și flora fecală, pe de o parte, și cele din tractul urinifer, pe de altă parte (35) și la cei mai mulți pacienți simptomele infecției segmentului superior al arborelui urinar (pielonefrită) au fost precedate de simptome ale segmentelor inferioare (cistită).

Predominanța căii ascendente ar explica raritatea infecțiilor tractului urinifer la bărbați în lipsa factorilor favorizanți (a se vedea mai departe), uretra bărbatului fiind mai lungă, sterilă în cele 2/3 proximale și apărută și de secrețiile prostatice; în schimb, uretra scurtă, frecvent nesterilă, traumele locale legate de actul sexual — „cistita lunii de miere” — ar explica frecvența ridicată a infecțiilor urinare la femei. Probabil că un rol important în propagarea infecției la vezică la femei deține refluxul uretro-vezical care survine la finele micțiunii sau la întreruperea ei bruscă, precum și cu ocazia eforturilor (tuse, strănut etc.), când mici cantități de urină din cele 2/3 posterioare ale uretrei antrenează germeni în vezică. Microorganismele mobile ajung din vezică în ureter datorită refluxului vezico-ureteral și apoi urcă în segmentele superioare ale tractului urinifer prin coloana de urină, favorizate de modificările dinamice ureterale (a se vedea mai departe). Este posibil ca microorganismele patogene să fie transportate ascendent și prin limfaticile din straturile superficiale ale ureterului, ca urmare a stimulării fluxului limfatic normal în timpul micțiunii și al defecației, dar această posibilitate nu a fost încă dovedită.

Leziunile inițiale în infecțiile ascendente sînt localizate la nivelul bazinetului. Uneori de altfel piecita poate rămîne singura manifestare a infecției, dar obișnuit infecția se extinde de la bazinet și calicii cuprinzînd parenchimul renal și producînd obișnuit zone circumscrie de inflamație. În infecțiile moderate sau ușoare leziunile sînt dispuse în mod caracteristic perihilar, iar în cazul unor leziuni mai întinse, ca în infecțiile grave cu proteus, s-a sugerat intervenția concomitentă și a unei bacteriemii, fapt dovedit experimental.

Calea descendentă (hematogenă) a fost considerată în trecut drept calea principală de infectare a tractului

urinifer, admitându-se că germenii din diverse focare septice (orofaringe și mai ales tub digestiv) ar provoca diseminări hematogene cu localizări secundare renale — rinichiul fiind mai vulnerabil din cauza irigației sale foarte bogate — iar căile urinifere ar fi însămințate din focarele septice renale. Această ipoteză a constituit baza noțiunii de sindrom enterorenal. Dar bacteriemia a fost foarte rare ori evidențiată și, chiar atunci când infecțiile urinare renale sau prostatice sînt însoțite de bacteriemii trecătoare, acestea sînt consecințe și nu cauze ale infecției tractului urinifer. Pentru a putea rezista mecanismelor celulare și umorale sanguine, în timpul etapei bacteriemice, germenii respectivi ar trebui să posede un echipament complex de apărare pe care îl au numai unele microorganisme izolate din urina celor cu infecții ale tractului urinifer (*Esch. coli* și *proteus*). Cercetările experimentale au dovedit că injectarea intravenos sau subcutanat de puroi este numai rareori urmată de infecția parenchimului renal și apoi a urinelor, dacă nu există un obstacol pe căile excretore, sau nu s-a provocat înainte în traumatism renal. De altfel injectarea intravenos de colibacili determină în 75% din cazuri o pielonefrită dacă s-a legat ureterul respectiv, dar nu lezează rinichiul controlateral.

Actualmente se admite că doar aproximativ 10% din infecțiile urinare sînt produse pe cale hematogenă, în majoritatea cazurilor localizarea renală fiind consecința unei bacteriemii stafilococice cu punct de plecare într-un focar septic primar (osteomielită, endocardite, furuncule sau carbuncule etc.); de asemenea calea hematogenă de infecție a căilor excretore este admisă și pentru bacilul tuberculos și fungi. Nu s-au adus încă dovezi că și germenii gram negativi ar putea provoca infecții renale consecutive bacteriemii ocazionale la su-

biecți sănătoși, iar infecțiile cu colibacil au fost observate numai în cazurile în care existau leziuni nete intestinale. De altfel leziunile parenchimatose produse pe cale hematogenă (renale sau prostatice) diferă de cele ascendente, avînd un caracter supurativ (pielonefrită acută, eventual flegmon perinefretic, prostatită acută), iar bacteriuria, cînd există, este consecința deschiderii unei leziuni parenchimatose abcedate în căile urinifere. Obșnuit calea hematogenă este deci extrem de rară, excepție făcînd nou-născuții și pacienții extrem de debilitați.

Calea limfatică preconizată pe baza constatării că inocularea *Esch. coli* în ganglionii mezenterici la iepure este urmată de o pielonefrită acută, rămîne foarte controversată. Existența unor conexiuni limfatice directe între colonul drept și rinichiul drept și între uter și căile urinifere ar putea favoriza apariția unor infecții urinare cu germeni proveniți din colon sau uter, dar frecvența acestei căi este discutabilă. În schimb, se recunoaște posibilitatea ascensiunii infecției pe calea limfaticelelor periureterale din segmentele inferioare spre cele superioare ale tractului urinifer.

Patogenia infecțiilor căilor urinifere

Patogenia infecțiilor căilor urinifere a fost studiată mai recent experimental și clinic, obținîndu-se o serie de date deosebit de interesante. Pătrunderea germenilor patogeni în tractul urinifer — proces foarte frecvent mai ales la femei — nu este urmată obligator de instalarea unei infecții urinare, din cauza intervenției mecanismelor de apărare, locale și sistemice, extrem de prompte și eficiente, a diluției și apoi a eliminării germenilor prin micțiune. De aceea bacteriuria poate fi doar expresia unei colonizări temporare fără infecție și multe infecții vezicale sînt autolimitate (a se vedea „Bacteriuria asimptomatică”). Dovada este adusă

de cercetările care au arătat că introducerea de germeni patogeni în vezica unor oameni sănătoși este urmată de dispariția lor în 48 de ore, fără a se produce cistită. Contaminarea vezicală cu germeni patogeni este urmată sau nu de infecția căilor urinifere în funcție de corelațiile dintre microorganisme și rezistența organismului. Pentru a se produce o infecție urinară este necesară o invazie masivă a vezicii cu germeni cu patogenitate ridicată, care pot supraviețui și se pot înmulți în mediul urinar și care pot rezista la fagocitoză și acțiunile bactericide locale. Aceste diverse condiții sînt îndeplinite cel mai bine de diversele sușe patogene de *Esch. coli*, explicînd prevalența acestui microorganism în infecțiile căilor urinifere. Dar pentru ca germenii, chiar și cei cu patogenitate foarte ridicată, să poată produce infecții urinare este necesară prezența unor factori favorizanți sau de risc, care scad sau abolesc mecanismele de apărare menționate anterior. Dintre acești factori menționăm:

— Staza urinară consecutivă unui obstacol care jenează scurgerea liberă a urinei (stenoze, calculi, tumori etc.), sau împiedică evacuarea completă a vezicii (tumori prostatice, contractura colului vezical, stricturi uretrale etc.) reprezintă factorul predispozant cel mai important al infecției urinare (a se vedea „Obstrucțiile tractului urinar”). Mecanismele prin care staza urinară favorizează infecția nu sînt încă lămurite, dar probabil ca diminuarea capacităților de apărare ale mucoasei vezicale să fie consecința și a presiunii crescute exercitată de urina stagnată asupra pereților vezicii; de asemenea apare probabil că și cateterismele repetate, adeseori necesitate de staza urinară, contribuie la infectarea vezicii. Uneori este vorba doar de anomalii minore ale tractului urinifer, ca de exemplu stenoza juxtameatică uretrală la femei, care, deși nu constituie un obstacol în scurgerea urinei în timpul

micțiunii, provoacă diskinezii, favorizînd apariția de turbulențe;

— Calculoza urinară, uneori cauză a stazei, alteori consecința ei, predis-pune de asemenea la infecții urinare prin leziunile mucoasei pe care le produce, precum și prin faptul că reprezintă un bun sediu pentru germeni pe care îi protejează față de mecanismele de apărare; de aceea prezența calculilor în căile urinifere îngreunează foarte mult tratamentul infecțiilor urinare;

— Tulburările vezicale neurogene (vezica neurogenă), însoțite de retenție sau incontinență urinară, se însoțesc frecvent de infecții vezicale (a se vedea „Tulburările micționale neurogene”), atît ca urmare a cateterismelor repetate sau a introducerii unui cateter *à demeure*, cît și consecutiv eliminărilor urinare crescute de săruri minerale și formării de calculi, consecințe ale demineralizărilor osoase din cauza imobilizării prelungite;

— Cateterismele și oricare alte manevre genitourinare predispun la infecții ale tractului urinar, riscul fiind mai mare atunci cînd pacientul prezintă malformații congenitale ale căilor urinifere și mai ales atunci cînd aceste manevre trebuie repetate. Orice instrument introdus prin uretră contaminează vezica și, prin traumele mecanice pe care le produce, inițiază focarul de infecție. Cateterizarea unică la un pacient ambulator are un risc de infecție urinară de 1—3%, iar la pacienții spitalizați și la gravide riscul crește la 10—15% (68). Sursa majoră de infecție sînt cateterele *à demeure* care după 24 de ore de drenaj în sistem închis sînt urmare de bacteriurie la 50% din pacienți și după 4 zile la 95%, iar în drenajul în sistem închis instalarea infecției este amînată, dar nu prevenită, după 10 zile 50% din pacienți prezentînd infecția căilor urinifere, iar după un timp mai îndelungat infecția fiind constantă (68);

— Diabetul zaharat se admite obișnuit că favorizează producerea pielonefritelor și a infecțiilor căilor urinare, care sînt de 5 ori mai frecvente la diabetici decît la populația nedibetică, probabil din cauza scăderii eficienței mecanismelor de apărare. La diabetici infecțiile, inclusiv cele ale tractului urinar, agravează rapid tulburările metabolice, putînd precipita apariția decompensării și acidocetoza și în același timp au o evoluție locală mai severă, putînd determina chiar necroză papilară acută. Diabeticii prezintă de asemenea leziuni glomerulovasculare — glomeruloscleroza intercapilară Kimmelstiel-Wilson — și o neuropatie care poate produce alterări ale dinamicii vezicale și de aceea o infecție urinară la un diabetic este întotdeauna o complicație redutabilă;

— Refluxul vezico-ureteral important favorizează ascensiunea infecțiilor vezicale și recidivele infecțiilor urinare, reprezentînd o cauză frecventă a pielonefritelor și a rinichiului cicatriceal mai ales la copii (a se vedea „Refluxul vezico-ureteral“). Refluxul urinii din vezică în uretere a fost evidențiat la 18% din pacienții cu leziuni medulare și este prezent constant la cei cu ureter dublu. Cercetările radiologice au evidențiat prezența de leziuni pielonefritice la aproximativ 50% din cei cu reflux vezico-ureteral și prezența refluxului vezico-ureteral la 68% din pacienții cu leziuni nefropelice (68). Refluxul vezico-ureteral poate afecta rinichiul prin simpla stază retrogradă, iar cînd se supraadaugă și o infecție leziunile renale se instalează mai precoce și sînt mai grave. De cele mai multe ori refluxul vezico-ureteral ușor se ameliorează pe măsura avansării în vîrstă, sau ca urmare a chimioterapiei prelungite, dar în cazul unui reflux puternic leziunile renale se agravează progresiv, necesitînd corectarea chirurgicală;

— Traumele renale mecanice predispun la infecții prin producerea unor

zone mici de infarctizare sau prin hidronefroză intrarenală; de asemenea anumite afecțiuni sau condiții care lezează rinichii (necrozele tubulare acute, sindroamele nefrotice, glomerulonefritele, colagenozele, ateroscleroza, hipokaliemia, insuficiențele renale cronice de orice cauză etc.) ar favoriza producerea pielonefritelor, poate ca urmare a cateterismelor sau a altor manevre urologice efectuate în scopul precizării diagnosticului, deși frecvența infecțiilor urinare în nefropatii este crescută și în lipsa acestor manevre iatrogenice. Infecțiile tractului urinar constituie complicația clasică a celor care au primit un transplant renal, fiind favorizate de factori medicali (corticoterapia, imunosupresia) și chirurgicali (stenoza anastomozelor ureterale, reflux etc.);

— Hipertensiunile arteriale se complică frecvent cu pielonefrite cronice și, la rîndul lor, pielonefritele cronice reprezintă una din cauzele principale ale hipertensiunilor. La pacientele cu bacteriurie s-a dovedit că tensiunea arterială este mai ridicată comparativ cu media pacientelor fără bacteriurie, iar un studiu mai îndelungat a arătat că frecvența bacteriuriei este mai mare la hipertensivi decît la martorii normotensivi. Nu se cunosc încă mecanismele prin care hipertensiunea favorizează producerea pielonefritelor și/sau a bacteriuriilor, dar s-au incriminat leziunile renale, deficitul de K^{+} etc.

Factorii de risc menționați deschid calea infecției uneori direct, prin lezarea mucoasei vezicale (ulcerații produse de un cateter *à demeure*, de suprafața neregulată a unui calcul vezical, de un neoplasm exofitic vezical etc.), de cele mai multe ori indirect, ca urmare a unor episoade ischemice vezicale determinate de supradistensia sau de hiperpresiunea vezicală. La fete cauza cea mai frecventă a cistitei și pielonefritei este controlul declanșării micțiunii prin activitatea muscularii striate periuretrale din cauza

dezvoltării întârziată a controlului contracției detrusorului (52). Atunci când vezica s-a umplut pînă la nivelul capacității fiziologice și fetița nu poate urina din diverse motive, contracția detrusorului provoacă creșteri ale presiunii intravezicale de 100—250 cm apă (în timp ce în micțiunea normală presiunea crește doar la 15—40 cm apă), avînd ca rezultat distensia și ischemia vezicală, reflux vezico-ureteral, stază ureterală retrogradă și infecție propagată pînă la rinichi (pielonefrită). La adulți, în cazul unor obstacole uretrale (contractura colului vezical, tumori benigne sau maligne ale prostatei, valve uretrale posterioare — la băieți —, stricturi uretrale etc.), au loc modificări similare, deoarece, mecanismele de control al micțiunii fiind normale, cînd începe micțiunea voluntară detrusorul se contractă mai puternic pentru a putea învinge obstacolul, dar mare parte din energie se consumă producînd creșterea tensiunii musculare și a presiunii intravezicale. În aceste condiții contracția detrusorului, mai mult izometrică decît izotonică, determină o puternică ischemie vezicală, favorizînd instalarea infecției.

Supradistensia vezicală, ca urmare a inhibiției voluntare a urinării, reprezintă probabil cauza cea mai frecventă a infecțiilor urinare recurente la femeile adulte, deși mai rar este prezentă și la fete și bărbați. De altfel urinarea rară este și cauza principală a majorității vezicilor atone, decompensate, cu retenție urinară parțială sau totală descrise la femei (52).

Dezvoltarea infecției vezicale poate fi concepută teoretic a evolua în 2 etape succesive, în prima producîndu-se contaminarea urinii din vezică cu germeni, introduși de anumite manevre iatrogene sau pătrunși ca urmare a refluxului uretro-vezical, iar în cea de a doua etapă apărînd leziunile parietale (cistita). Uneori prezența germenilor în mari cantități în urina vezicală poate să nu provoace mani-

festări clinice (a se vedea „Bacteriuriile asimptomatice”), dar nu se poate elimina existența unei participări parietale.

Colonizarea vezicii, proces de importanță fundamentală în cadrul infecției căilor urinifere, este uneori izolată și terminală, alteori este doar o etapă intermediară în propagarea ascendentă a infecției. De aceea simptomatologia dominantă este uneori cea vezicală, lipsind manifestările infecției căilor excretore superioare, alteori etapa vezicală precede cu cîteva ore instalarea manifestărilor pielonefritei și, în sfîrșit, alteori etapa vezicală este scurtă și puțin zgomotoasă și infecția pielorenală pare a fi primară. Apariția cistitei este deci inconstantă dar, cînd se instalează, reprezintă un pericol de permanentizare a infecției, iar cînd evoluează spre vindecare spontană sau ca urmare a tratamentului provoacă o fragilitate durabilă, facilitînd apariția recidivelor.

Ascensiunea infecției din vezică în segmentele superioare ale tractului urinifer s-a presupus că necesită existența unui reflux vezico-ureteral, deoarece s-a demonstrat experimental că ligatura unui ureter protejează rinichiul respectiv de extensia unei infecții vezicale (84). Dacă la nou-născuți refluxul vezico-ureteral este întîlnit destul de frecvent, fiind datorat imaturității ureterului, care nu a căpătat încă oblicitatea normală în segmentul intravezical ce împiedică refluxul, do-vada fiind faptul că după cîteva luni de viață dispar spontan atît refluxul cît și infecția urinară, în schimb, la adult refluxul vezico-ureteral este întotdeauna patologic. Infecția ascendentă a ureterului nu necesită însă prezența unui reflux patologic, deoarece există un reflux minim, intermitent, fiziologic, martor al unei asinergii accidentale în timpul contracțiilor vezicale. De altfel debitul ureteral fiind slab în timpul deschiderii normale a meatului ureteral pot trece din vezică în

ureter anumite particule libere, fără a necesita prezența refluxului.

Ascensiunea infecției din vezică spre rinichi este favorizată de alterările dinamicii ureterale produse de germenii și/sau toxinele lor. Astfel s-a arătat că injectarea retrogradă în ureter de colibacili sau endotoxine produce imediat suprimarea activității motorii timp de 15—20 minute, iar injectarea intraaortică este urmată de stimularea motricității ureterale, diferența fiind probabil consecința acțiunii diferite a endotoxinelor asupra vascularizației (82). Aceste rezultate dovedesc că motricitatea ureterală este alterată de către *Esch. coli* și endotoxine prin acțiunea directă, încă înainte de a se fi instalat infecția propriuzisă. Pe segmente de ureter *in vitro* s-a putut stabili o corelație între concentrația de bacterii și inhibiția contractilității, pentru inițierea scăderii progresive a frecvenței și amplitudinii contracțiilor fiind necesară o concentrație de germeni patogeni de 5×10^{-9} /ml, iar încetarea totală a contractilității fiind obținută cu concentrații de 10^{-6} germeni/ml (44). S-a evidențiat de asemenea importanța timpului de generare a germenilor, arătându-se că sușele nepatogene de candida, cu creștere lentă, aproape nu influențează contractilitatea ureterală, în timp ce sușele cu creștere rapidă inhibă contractilitatea doar după 90 minute, iar colibacilul și proteus, germeni cu creștere rapidă, influențează contractilitatea ureterului mai repede decât pseudomonas și proteus morgani care cresc lent (44).

În cazul unor infecții importante germenii cauzali produc alterări structurale ale pereților ureterali, variabile în funcție de germen, prezente în infecțiile cronice și ducând la constituirea megaureterului. Astfel pseudomonas produce un răspuns inflamator localizat, dar alterează profund structura și funcția musculaturii netede ureterale, abolind peristaltismul, proteus

mirabilis provoacă ulceratii superficiale ale mucoasei și o reacție inflamatorie puternică a întregului perete ureteral, dar nu paralizează ureterul, iar colibacilul sau endotoxinele induc aceleași reacții piogene ca și proteus, dar alterează și peristaltismul, care devine deficient și neregulat sau chiar dispare. Cele mai multe antibiotice *in vitro* s-a dovedit că exercită asupra dinamicii ureterale efecte inhibitoare totale sau parțiale la concentrații care sînt atinse în cursul tratamentelor curente (82).

Infecția urinară, favorizată de alterările morfofuncționale ureterale, se extinde rapid ascendent cuprinzînd basinetul, calicele și rinichiul. Cercetările clinice și experimentale au evidențiat în cazul infecțiilor urinare ascendente prezența de leziuni, variabile de la o simplă pielită pînă la pielonefrite grave necrozante. Dovada progresiunii de la pielită la pielonefrită s-a făcut șobolanii, pe la care infecția retrogradă cu Klebsiella determină în primele 6 săptămîni o pielită ușoară și numai după 6—12 săptămîni se dezvoltă leziunile caracteristice renale medulare și corticale. Constatări similare au fost făcute și la șoareci după injectare de colibacili.

Infecțiile ascendente renale încep de la nivelul zonei medulare, care se apără mai slab, în special față de germenii gram negativi, din cauza hiperosmolalității consecutivă mecanismului contracurent, a irigației mai reduse comparativ cu cea a corticalei și a amoniogenezei, care întîrzie migrare a polimorfonuclearelor și fagocitoza și distruge complementul (C_4). Infecția se extinde apoi direct de la medulară la corticala adiacentă constituind focare de inflamație acută, bine delimitate, în absența obstrucției, de parenchimul renal normal din vecinătate. Zonele infectate se vindecă apoi prin constituirea unor cicatrice care conferă suprafeței rinichiului pionicritic aspectul „ciupit”. În schimb, atunci cînd există obstrucție infecția renală nu

mai este delimitată, ci cuprinde întreg rinichiul pe care îl poate transforma în final într-o pungă cu puroi — pionefroză.

Pielonefrita acută se manifestă de cele mai multe ori prin asocierea simptomatologiei infecției tractului urinar superior (dureri lombare surde, uneori cu caracter colicativ, rinichi măriți de volum, sensibili etc.) cu cea a infecției segmentului vezical (disurie, polakiurie, nicturie etc.) și cu manifestări generale ale infecției (febră, frisoane, transpirații, vărsături, dureri abdominale, alterări ale stării generale etc.). Uneori sînt prezente numai semnele generale și lipsesc semnele de localizare a infecției creînd dificultăți de diagnostic. În asemenea cazuri de mare utilitate sînt examenele citobacteriologice urinare care evidențiază o bacteriurie semnificativă, cu leucociturie pînă la piurie, cilindri leucocitari și hematici, proteinurie sub 5g/24 ore. Examenle radiologice, în afară de întîrzierea vizualizării renale din cauza alterărilor interstițiale și tubulare, evidențiază o hidroureteronefroză consecutivă inhibiției aproape totale a motilității calicelor, basinetului și ureterului. Studiile manometrice arată uneori contracții ureterale neregulate și cu amplitudine redusă, iar alteori absența oricărei activități contractile. Alterarea renală în pielonefrita acută se manifestă prin diminuarea capacității de concentrare și scăderea ușoară a RFG. La gravidele cu bacteriurii asimptomatice urina nu poate fi concentrată peste 700 mOsm/kg, iar în cazul unor bacteriurii simptomatice capacitatea de concentrare scăzută de partea rinichiului infectat este corelată cu amploarea bacteriuriei. Defectul de concentrare este reversibil prin tratamentul infecției, dovadă că este o tulburare funcțională datorată endotoxinei care provoacă vasodilatație medulară și spălarea gradientului de concentrație, sau inhibă sistemele de

transport activ tubular care mențin gradientul de concentrație renal.

În lipsa obstrucției, tulburările generale și renale obișnuit dispar după cîteva zile, ca urmare a tratamentului, dar și fără tratament, deoarece simptomatologia pielonefritei acute este datorată în mare parte endotoxinelor și după expuneri repetate la endotoxine se instalează toleranța. Dispariția simptomelor nu înseamnă că infecția s-a vindecat, eradicarea infecției putînd fi afirmată numai după controale bacteriologice negative la 2—3 săptămîni și la 3 luni după terminarea tratamentului.

Reșutele apar precoce după terminarea tratamentului și se datorează aceluiași, germen dovadă a unui tratament incomplet sau neadecvat. Dar reșutele mai pot apare și consecutiv unor obstrucții mecanice (calculoză renală sau hipertrofie de prostată), iar la bărbați ca urmare a unor prostatite cronice.

Repetarea episoadelor acute de pielonefrită este consecința fie a tratamentului incorect fie al existenței unor alterări ale căilor excretore (obstrucții, diverticuli vezicali, reflux vezico-ureteral, adenom de prostată etc.). Uneori evoluția spre cronicitate se face insidios, deoarece episoadele acute sînt asimptomatice sau cu simptomatologie renală.

Pielonefrita cronică este o afecțiune complexă, asimetrică — leziunile fiind inegale la cei doi rinichi —, cu evoluție atipică, neregulată, caracterizată prin alternanțe de latență și activitate. La aproximativ 1/3 din pacienți nu se pot evidenția în antecedente episoade acute de pielonefrită, boala fiind descoperită cu ocazia unei analize de urină anormale, a găsirii unei valori ridicate a ureei plasmatică, a instalării unei hipertensiuni arteriale, a unei insuficiențe renale cronice, sau a unor alterări ale stării generale (tulburări dispeptice, anemie etc.), uneori fără manifestări renale și/sau vezicale.

Germenii care se cultivă din urină sînt aproape exclusiv bacili gram negativi și anume: *Esch. coli*, *Klebsiella*, *enterobacter*, *proteus* (*mirabilis*, *vulgaris*, *rettgeri*, *morgani*), *pseudomonas*. La început primează germenii din capul listei, dar după cure repetate de antibiotice se ajunge progresiv la germenii de la capătul listei (*proteus* și *pseudomonas*) extrem de greu de eradicat, mai ales dacă există și anomalii structurale ale tractului urinar. La pacienții spitalizați, la cei care stau la pat și la cei care au suferit explorări instrumentale, infecția este de la început cu *enterobacter*, *proteus* sau *pseudomonas*. Infecția, necroza și cicatrizarea care au loc în rinichii cu pielonefrită cronică, determină neregularitățile de la suprafața renală, diminuarea volumului renal și modificările sistemului colector, unele părți fiind dilatate (calicele), altele strîmtate (infundibulele). Explorările funcționale renale arată o scădere a capacității de concentrare, disproporționată încă din stadii precoce de evoluție, înainte de a fi apărut modificări ale RFG și, apoi, scăderi mai mari comparativ cu cele ale RFG.

Patogenia pielonefritei cronice este încă nelămurită. S-au adus o serie de dovezi că pielonefrita cronică ar fi rezultatul unor infecții urinare produse în copilărie și asociate obișnuit cu reflux vezico-ureteral. Refluxul, pe lângă faptul că facilitează ascensiunea germenilor spre rinichi și furnizează un reziduu de urină în care germenii pot crește, produce și leziuni renale prin presiunea retrogradă pe care o provoacă, iar dacă se ține seamă de frecvența ridicată a refluxului la copii cu infecții simptomatice sau asimptomatice ale tractului urinar (30—50%) se poate presupune că, cel puțin la copii, refluxul deține un rol important în patogenia leziunilor cicatriceale renale pielonefritice. Frecvent însă din urina și rinichii pacienților cu pielonefrită cronică nu se izolează germeni viabili,

de aceea s-a emis ipoteza că germenii sînt necesari doar pentru a iniția producerea pielonefritei, care ulterior evoluează și în absența agentului cauzal. S-au propus o serie de mecanisme ipotetice care ar asigura această progresiune a bolii. Unii autori au incriminat refluxul vezico-ureteral, care s-a dovedit că și în lipsa infecției poate leza rinichii, alți autori susțin că leziunile cicatrizate renale rămase după episoade acute infecțioase provoacă obstrucția căilor excretorii și leziuni progresive parenchimatice, alții atribuie ischemiei consecutivă endarteritei inflamatorii sau trombozei capilarelor și venulelor producerea cicatriceilor parenchimatice și, în sfîrșit, alții consideră că un rol important ar deține diverse variante de germeni (protoplaști, sferoplaști, forme L) izolați din urina și rinichii pacienților cu pielonefrite cronice. Mai recent s-a acordat o mare importanță mecanismelor imunologice, evidențiindu-se persistența antigenului bacterian la cei mai mulți pacienți cu pielonefrită „abacteriană”, dovadă a unei infecții anterioare asimptomatice care a inițiat afecțiunea, a cărei progresie a fost continuată sub influența antigenului persistent. Cercetările experimentale au sugerat intervenția unor mecanisme autoimune. Astfel s-a constatat că după injectarea de endotoxină apar leziuni care au fost atribuite nu numai endotoxinelor dar și anticorpilor antiendotoxinici, deoarece endotoxina și țesutul renal ar poseda un antigen comun. Imunizarea prealabilă unei infecții retrograde cu *pseudomonas* nu numai că nu protejează, dar agravează leziunile renale cronice. Pe șobolani în parabioză s-a dovedit că la parabiontul izolog se produc leziuni histologice similare celor ale celuilalt parabiont, care prezenta o pielonefrită enterococică cronică, transferul apărînd și după ce germenul cauzal a fost înlăturat prin antibioterapie. Dar în singe nu s-au putut evidenția anticorpi antirinichi,

iar limfocitele de la șobolanii cu pielonefrită enterococică nu se transformă sub influența antigenului renal.

Bacteriuriile asimptomatice sînt descoperite întîmplător cu ocazia unor investigații efectuate pentru alte suferințe și sînt caracterizate prin bacteriurii semnificative, depășind deci 10^{-5} bacterii/ml, neînsoțite de manifestări clinice, iar în antecedente se pot găsi uneori unele simptome nespecifice care ar putea fi datorate unei infecții urinare. De cele mai multe ori bacteriuriile asimptomatice sînt prezente la femei, în special la gravide, iar la bărbați aproape întotdeauna sînt decelate la cei cu afecțiuni prostatice sau cu uropatie obstructivă.

Bacteriuriile asimptomatice constituie de fapt un grup neomogen de condiții, diferite ca prognostic, risc și tratament. La aproximativ 5% din femeile adulte se găsesc bacteriurii asimptomatice. Unele prezintă colonizări vezicale temporare, cu durată de cîteva zile sau săptămîni, cu un anumit serotip de *Esch. coli*, neînsoțite de manifestări clinice și urmărite în timp fără sechele. La un mare număr de femei (pînă la 20%) prin anamneză se descoperă simptome de cistită, care au dispărut fără tratament, unele din ele au avut fără îndoială o infecție vezicală autolimitată, dar altele au avut un sindrom uretral acut legat de traume, vaginită, anticoncepționale etc., fără bacteriurie, dar cu disurie și polakiurie. În sfîrșit, alteori există o infecție urinară continuă cu bacteriurie și piurie, în care infecția asimptomatică, inițial localizată la vezică, se poate propaga ascendent și să provoace pielonefrită; exemplul tipic este cel al gravidelor care pot prezenta o bacteriurie asimptomatică la începutul sarcinii, ca înainte sau imediat după naștere să facă în proporție de 20—40% o infecție urinară cu simptomatologie tipică. De aceea mulți autori consideră că bacteriuria asimptomatică nu este o entitate distinctă, ci este obiș-

nuit doar un stadiu în evoluția infecției tractului urinifer, pacienții putînd trece cu ușurință din stadiul de infecție acută necomplicată în cel de bacteriurie asimptomatică, ce poate deveni persistentă (25). Mai recent s-a emis ipoteza că prezența sau absența simptomelor clinice în cazul infecțiilor căilor urinifere ar depinde de agentul cauzal. Astfel s-a demonstrat că la pacienții cu infecții urinare simptomatice există în 77% din cazuri o corelație între O-serotipul colibacilului izolat din urină și fecale, în timp ce la pacienții cu bacteriurii asimptomatice această corelație a fost demonstrată numai în 21% din cazuri (70). Această constatare dovedește că infecțiile simptomatice nu sînt precedate de o fază prelungită asimptomatică și că manifestările clinice apar înainte ca flora intestinală să-și fi modificat O-serotipul colibacilului, în timp ce în infecțiile asimptomatice flora fecală și-a modificat tipul în momentul cînd este descoperită infecția. De altfel la fetele cu infecție urinară simptomatică s-a găsit un colibacil de tip *smooth* la 98% din pielonefrite și la 94% din cistite, iar în cazul bacteriuriilor asimptomatice numai 55% din colibacili puteau fi tipizați. Pielonefritele și cistitele acute erau datorate doar în 2 și, respectiv, 6% unor sușe *rough*, în timp ce 45% din infecțiile asimptomatice se datorau acestor sușe. De la pacienții cu infecții urinare simptomatice s-au izolat germeni mai rezistenți la efectele bactericide ale serului și care injectați la iepuri au stimulat mai puternic sinteza de anticorpi, comparativ cu germenii izolați de la pacienții cu infecții asimptomatice (36). Aceste date evidențiază existența de diferențe între colibacilii care produc infecții urinare simptomatice și asimptomatice, selecția sușelor R, probabil ca urmare a IgA produși local în tractul urinifer, făcînd microorganismul mai puțin virulent.

Capacitatea bacteriilor de a adera la uroepiteliu poate fi un alt factor de patogenitate, împiedicând spălarea germenilor. Această proprietate, între altele, este condiționată și de natura și cantitatea polizaharidului capsular —

gereea unor segmente ale arcului reflex al mictiunii, sau prin suprimarea influențelor facilitatoare și inhibitoare care se exercită obișnuit de către formațiunile nervoase supraspinale asupra centrilor nervoși lombosacrați.

În clinică se utilizează termenul de *vezică neurogenă* pentru a desemna disfuncțiile vezico-sfincteriene instalate consecutiv unor leziuni nervoase acute sau cronice, periferice, centrale sau mixte (fig. 75).

S-au propus multiple clasificări ale tulburărilor mictionale neurogene bazate pe diverse criterii (etiopatogeni ce, clinice, morfologice, cistografice etc.). O clasificare utilă pentru clinician, fiind bazată pe mecanismele patogenetice, este cea care împarte tulburările mictionale neurogene în: sub-și nucleare, supranucleare și mixte.

Tulburările mictionale prin leziuni nucleare și/sau subnucleare

Tulburările mictionale prin leziuni nucleare și / sau subnucleare sînt consecința unor afecțiuni nervoase care afectează integritatea anatomică a arcului reflex al mictiunii, prin lezarea segmentului pelvin al principalilor nervi aferenți și eferenți vezicosfincterieni, a rădăcinilor spinale anterioare și posterioare, sau a centrilor sacrolombari ai mictiunii.

Cauzele mai frecvente ale acestor leziuni sînt: traumatismele vertebro-medulare sau compresiile medulare sub segmentul D₁₀, tumorile sau traumatismele conului terminal sau ale cozii de cal, malformațiile congenitale ale canalului vertebral lombosacrat (spi-

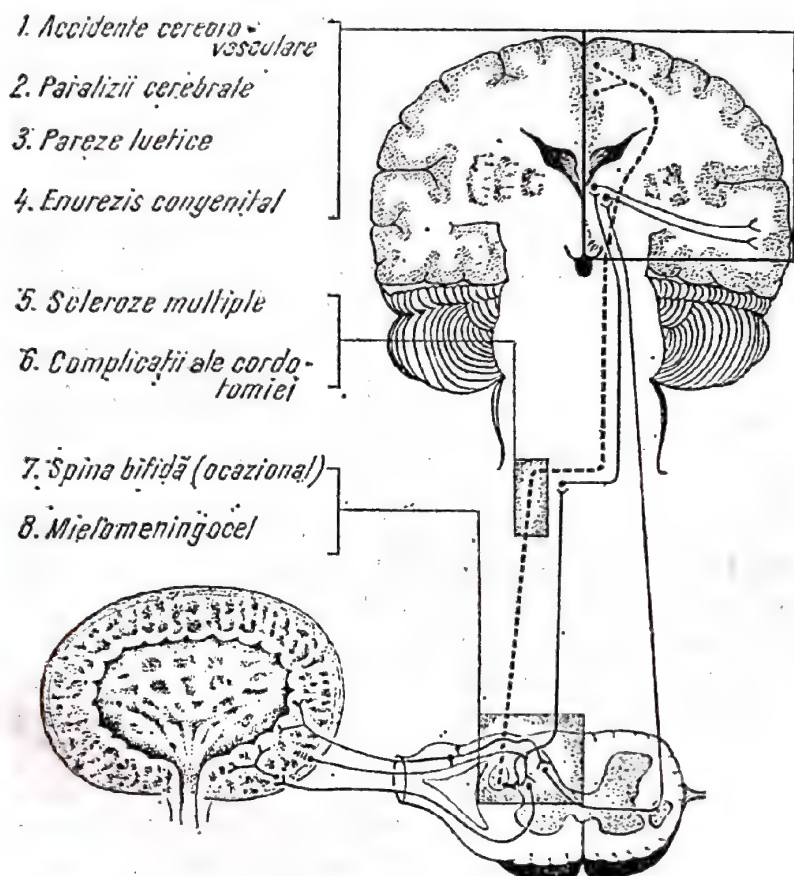


Fig. 75—Cauzele cele mai frecvente ale vezicii neurogene (după Lapedes, 1977).

antigenul K — al germenului cauzal. În cazul Esch. coli s-a dovedit că sușele care invadează parenchimul renal au mai mult antigen K decât cele care produc doar infecții vezicale (31). Din aceste noi date reiese importanța structurii de suprafață a agentului cauzal pentru evoluția infecției căilor urinare.

Tulburările mictionale neurogene

Leziuni de diverse etiologii, situate la niveluri diferite ale sistemului nervos central, pot produce variate tulburări, ale mictiunii, prin distru-

na bifida, meningocel etc), mielitele acute, siringomielia, poliomielita în stadiul acut sau cronic, hernia de disc lombară, polineuropatiile, radiculonevritele, poliradiculonevritele etc.

Înteruperea arcurilor aferent sau eferent și/sau lezarea centrilor sacrolombari ai micțiunii realizează sindromul denumit *vezică autonomă* (vezică neurogenă areflexă, vezică denervată sau decentralizată, disfuncție vezicală neurogenă internucleară), caracterizată prin absența contracțiilor eficiente ale detrusorului și alterări ale mecanismului sfincterian care abolesc micțiunile reflexe și voluntare. Cistografia evidențiază contracții de mică amplitudine și ocazional contracții mari, având origine miogenă sau în ganglionii intramurali. Vezica autonomă este inițial flască și destinsă, cu capacitate mare și incontinență adevărată, totală, mai mult sau mai puțin continuă, din cauza paraliziei sistemului sfincterian și a hipoesteziei uretrale. Uneori hipotonia sfincteriană este intermitentă și urina se scurge cu picături, fără a exista distensie vezicală, alteori detrusorul este hipoton și sfincterul hipertonic și ca urmare se instalează o incontinență prin regurgitare și, în sfârșit, alteori există o paralizie parțială a sfincterului striat și a musculaturii perineale (falsă incontinență). Cu timpul vezica devine activă, pereții vezicali se hipertrofiază, apar unde multiple de contracție, unele mai puternice deschid chiar sfincterul, eliminând câteva picături de urină, dar sînt insuficiente

pentru a produce o micțiune efectivă, cistometrograma evidențiază un segment al tonusului abrupt ascendent. Starea de hiperactivitate vezicală sugerează dezvoltarea unei hipersensi-

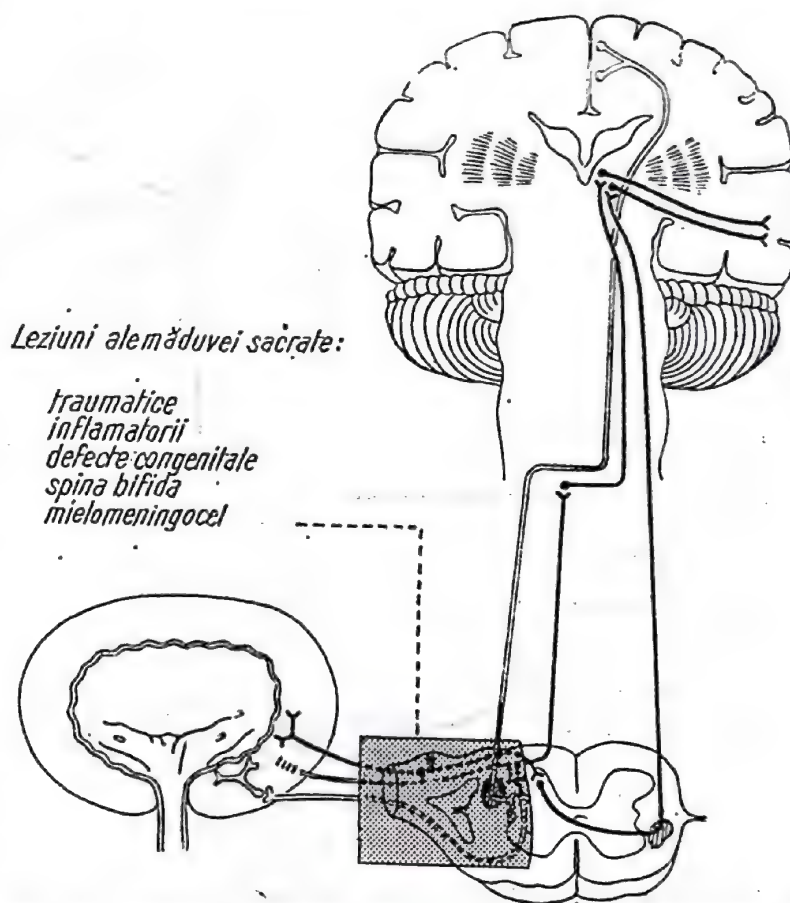


Fig. 76 — Vezica autonomă produsă prin leziuni ale ramurilor arcului reflex (după J. Lapides)

bilități de denervare, deși neuronii lezați sînt preganglionari nu postganglionari.

Vezica tabetică (vezica neurogenă atonă), un tip special de vezică autonomă foarte frecvent mai înainte ca rezultat al luesului netratat, se produce ca urmare a fibrozei constrictive din jurul intrării rădăcinilor dorsale în măduvă, urmată de distrugerea lor (fig. 77.) Consecutiv secționării rădăcinilor posterioare și a blocării transmiterii centripete a impulsurilor declanșate de distensia vezicii, pacientul nu mai simte dorința de a urina, deși este conștient de

plenitudinea vezicală. Cistometrograme evidențiază o capacitate vezicală mare, presiunea de umplere redusă, absența contracțiilor reflexe micționale. Pereții vezicali sînt subțiri

Nu s-a explicat încă diferențele dintre vezica atonă (tabetică) și cea hipertonică autonomă.

Secționarea experimentală a principalilor nervi vezico-sfincterieni a permis precizarea mecanismelor patogenice ale vezicii autonome sau motorii paralitice (poliomielită, poliradiculonevrită etc) (fig. 78). Astfel secționarea plexului presacrat și a nervilor hipogastrici sau a ramurilor lor, deși provoacă relaxarea orificiilor ureterale, a trigonului vezical și a sfincterului uretral intern și dilatația vaselor sanguine trigonale, nu influențează micțiunea; de asemenea, secționarea nervilor rușinoși nu împiedică micțiunea, dar este urmată de incontinență mai mult sau mai puțin marcată. În schimb, secționarea nervilor pelvici are ca rezultat abolirea întregii sensibilități vezicale și retenție urinară cu incontinență prin prea plin, iar după câteva zile instaurarea micțiunilor re-

Produce de:

tabes dorsalis
neuropatie diabetică
scleroză multiplă
siringomieli

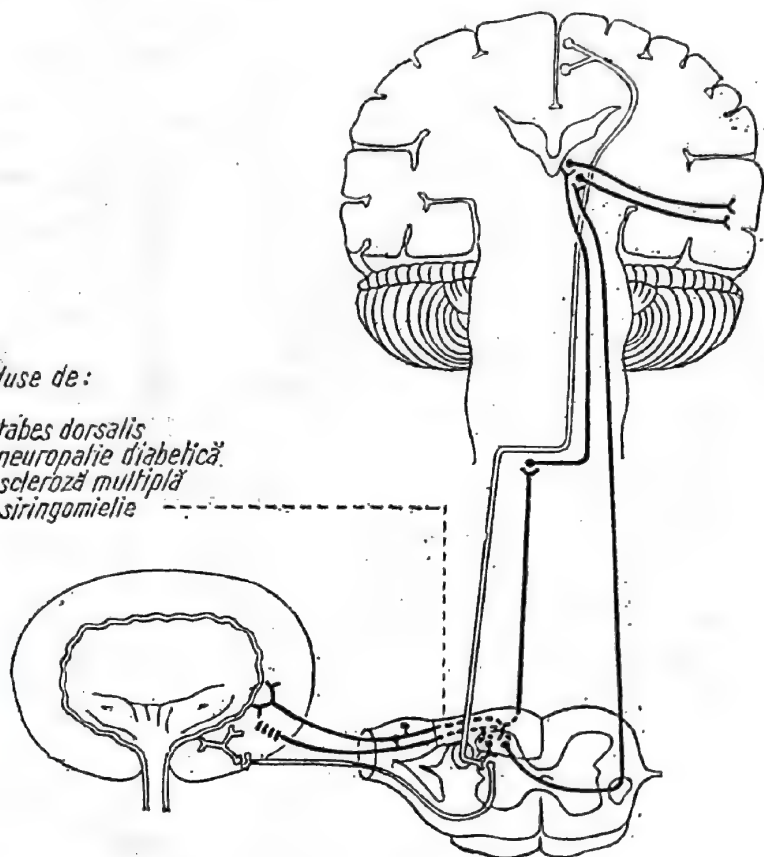


Fig. 77 — Vezica paralizată sensibilă rezultat al întreruperii ramurii sensitive a arcului reflex inferior (După J. Lapides 1977).

și atoni, consecutiv distensiei lor prelungite. Pierderea controlului vezical, deși conexiunile cu creierul sînt intacte, are ca rezultat suspendarea micțiunii reflexe și realizarea cu mare efort a micțiunii voluntare, cu distensia progresivă a vezicii, pînă ce, fiind depășită capacitatea, se ajunge la pierderi urinare cu picătura, dar cu un reziduu vezical important. Deci în tabes tulburarea primară este absența reflexului de micțiune, care în condiții fiziologice protejează mușchiul vezical de destindere. Același tip de tulburări micționale se produc și după leziunile strivite ale măduvei sacrate.

flexe, cu eliminarea unor mici cantități de urină și constituirea unui important reziduu vezical. Secționarea ulterioară a nervilor rușinoși este urmată de imposibilitatea micțiunii voluntare și de pierderi urinare continue, cu picătura, și constituirea unui reziduu important, iar dacă nu survine o infecție vezicală se ajunge la vezica automată.

Cercetările experimentale au fost confirmate la om, la care leziunile bilaterale ale nervilor pelvici, care se produc uneori în cursul amputațiilor rectale sau al histerectomiilor totale lărgite, sînt urmate de retenție uri-

nară trecătoare, deoarece unele fibre ale nervilor pelvici care însoțesc arterele vezicale nu sînt obișnuit lezate și de aceea permit reluarea activității reflexe vezicale. Incontinența permanentă de urină este de temut mai ales la bătrîni, fiind cel puțin în parte datorată adenomului de prostată, dar după rezecția colului vezical atît continența cît și micțiunea revin la normal. La unii pacienți nu se găsește însă un adenom de prostată, fiind vorba probabil de un spasm excesiv uretral și de aceea vezica nu se poate evacua decît prin efort. La acești pacienți sfincterotomia externă nu este de obicei eficientă, dar este preferabilă secționării nervilor rușinoși, care provoacă impotență.

S-a descris și o obstrucție a sfincterului extern la bărbații cu musculatură pelvină flască, fără contracții ale detrusorului. Pacienții pot micționa, iar cistometrograma arată că, deși colul vezical coboară și se deschide prin efort, uretra membranoasă rămîne închisă. Atribuită inițial elasticității țesuturilor, mai recent această tulburare micțională este explicată prin creșterea influenței simpatice, deoarece s-a dovedit că rezistența la flux în regiunea sfincterului uretral extern se datorează contracției fibrelor musculare netede, avînd receptori α -adrenergici. La pacienții cu paralizii ale musculaturii planșeului perineal prin leziuni ale cozii de cal, la care impulsurile simpatice toracolombare se mențin în condițiile întreruperii complete a inervației vezicale parasimpatice a-

ferente și eferente, se instalează o obstrucție la flux cu uretra larg permeabilă, tratată cu succes prin simpatectomie, care provoacă însă pierderea ejaculării.

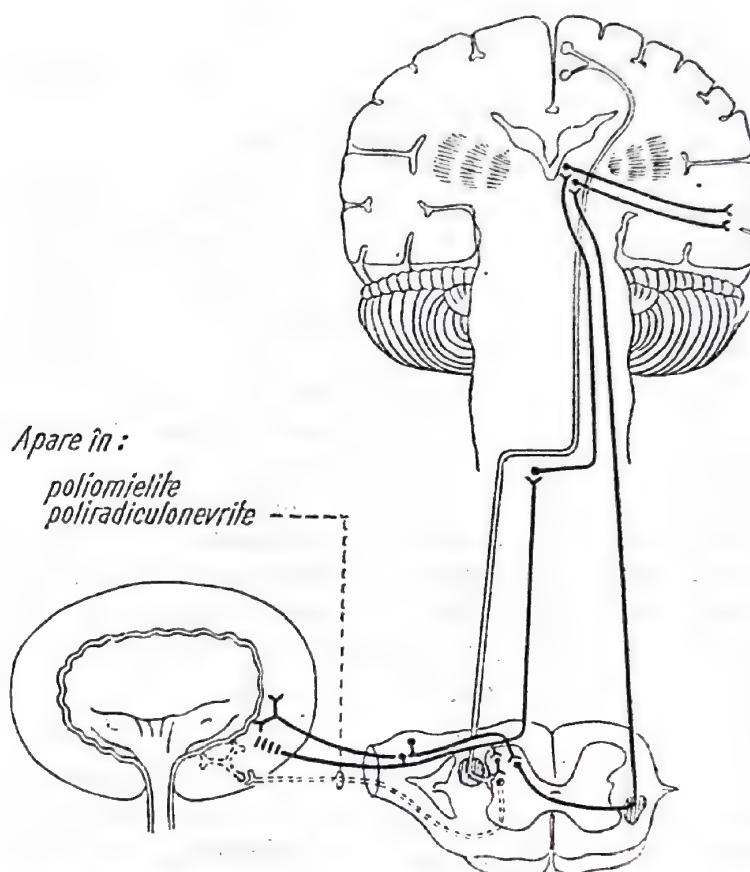


Fig. 78 — Vezica paralică motorie rezultat al lezării neuronilor motori inferiori sau a fibrelor motorii (după J. Lapedes, 1977).

La pacienții cu spina bifida ocultă, care se manifestă uneori inițial doar la pubertate, se produc manifestări neurologice progresive, între care și tulburări micționale, atribuite degenerării măduvei inferioare și a rădăcinilor nervoase; copiii cu meningocel, la care există o paralizie flască cu atrofie a membrelor inferioare și a planșeului perineal, pot prezenta și tulburări micționale consecutive întinderii rădăcinilor sacrate, fiind absente atît micțiunile reflexe cît și reflexele anal și bulbocavernos.

Tulburări micționale prin leziuni supranucleare

Tulburările micționale prin leziuni supranucleare sînt consecința unor afecțiuni nervoase caracterizate prin lezarea sistemului nervos central, de la neuronul cortical central, pînă deasupra centrilor lombosacrați ai micțiunii, dar cu menținerea intactă a arcului reflex vegetativ sacrat. Aceste leziuni suprimă influențele centrale facilitatoare sau inhibitoare care modulează obișnuit activitatea centrilor medulari ai micțiunii, controlînd reflectivitatea vezico-sfincteriană.

Cauzele mai frecvente ale acestor leziuni sînt: tumori și metastaze neoplazice cerebrale, encefalopatii, accidente vasculare cerebrale, leziuni inflamatorii, traumatice și neoplazice ale trunchiului cerebral, scleroza multiplă, leziuni traumatice vertebromedulare deasupra segmentului D₁₀, mielite transverse, malformații congenitale etc.

Întreruperea influențelor superioare facilitatoare și inhibitoare asupra centrilor medulari ai micțiunii realizează sindromul denumit *vezica automată* (vezica neurogenă spastică, vezica neurogenă supranucleară), caracterizată prin micțiuni reflexe. Vezica automată se destinde progresiv pînă ce se atinge un anumit nivel critic (capacitatea), cînd se declanșează contracții care vor evacua urina. Incontinența discontinuă (periodică) de urină, care însoțește vezica automată, poate fi de două tipuri:

— cu emisiuni lente, consecutiv hiporeflexivității vezicale din cauza fie a distrugerii, adaptării sau nefuncționării prelungite a proprioceptorilor vezicali, fie a unor contracții vezicale slabe, datorită suprimării controlului supramedular;

— cu emisiuni precipitate, consecutiv hiperreflectivității vezicale, datorită sensibilității exagerate a proprioceptorilor din cauza infecției (prin drenaj prelungit) sau a excitațiilor cu punct de plecare medular.

Un tip special de vezică automată instalată acut este *vezica spinală*, consecința a secțiunilor medulare totale deasupra segmentului lombar, în care se întrerupe totalitatea căilor ascendente și descendente (fig. 79). În faza de „șoc spinal”, care durează cîteva zile pînă la cîteva săptămîni după accident, există o inhibiție medulară totală sub nivelul leziunii și se instalează o retenție completă de urină cu incontinență secundară, pasivă, și regurgitare prin prea plin, în lipsa impulsurilor facilitatoare de la centrul nervoși spinali neuronii secționați preganglionari neputînd realiza modificările adaptative vezicale caracteristice perioadelor intermicționale și nici micțiunea reflexă și voluntară. Senzațiile vezicale sînt absente, dar pacientul poate recunoaște contracțiile vezicale prin fenomenele vegetative însoțitoare (sudorație, piloerecție, roșăță). Cistometria arată o capacitate vezicală normală, dar o evacuare incompletă. Foarte rar în faze de șoc spinal există o incontinență adevărată, datorită afectării directe a integrității structurale a arcului reflex al micțiunii.

Progresiv excitabilitatea centrilor sacrați ai micțiunii crește și obișnuit, în decurs de cîteva săptămîni, încep să reapară diverse reflexe vegetative avînd centrul în segmentele medulare sublezionale. Printre primele reflexe ce se restabilesc sînt cele micționale, ajungîndu-se progresiv la instalarea micțiunilor reflexe, automate, inconștiente și involuntare, uneori pacien-

tul învățând să-și declanșeze micțiunea prin înțeparea sau ciupirea pielii coapselor sau a regiunii genitale. Prin capacitatea de a declanșa reflexe sacrate cu conexiuni centrale, precum și prin tonusul crescut al sfincterului extern, vezica medulară diferă de vezica automată.

Micțiunea reflexă este declanșată uneori de acumularea în vezică a unor cantități normale de urină, alteori însă pragul de declanșare a micțiunii este sau foarte scăzut sau foarte ridicat. Menționăm ca exemplu *vezica neurogenă reflex spastică iritabilă*, prezentă de obicei la cei cu paraplegie spastică și caracterizată prin evacuări precipitate, la intervale scurte de timp, cu capacitate sub 100 ml și reziduu vezical redus. Diferențele pragului de declanșare a micțiunii reflexe se datorează probabil tratamentului aplicat imediat după accident, dacă pacientul a avut un drenaj vezical continuu, contractura vezicii permanent goală va duce la instalarea unui prag scăzut de declanșare a micțiunii reflexe, aceeași evoluție fiind observată și după contractia susținută a vezicii datorită cistitei sau altor factori care produc iritație vezicală susținută; în schimb, dacă vezica a fost menținută destinsă perioade mai lungi de timp, receptorii parietali au fost întinși și reflexul micțional va fi declanșat doar de cantități mari de urină. Imposibilitatea realizării unei contractii vezicale puternice și susținute face ca evacuarea urinei să fie obișnuit incompletă și constant să se constituie reziduu vezical.

În cazul unor leziuni medulare incomplete posttraumatice, ca de exemplu în hemisecțiunea medulară (sindromul Brown-Sequard), ca urmare a hiporefectivității medulare, vezica se va evacua incomplet și se va

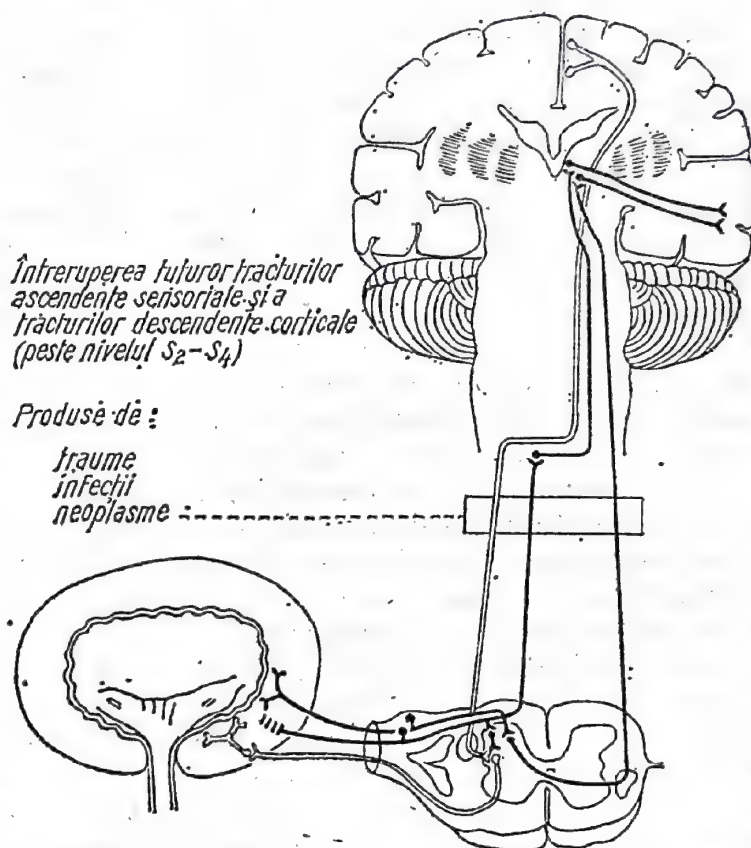


Fig. 79 — Vezica reflexă produsă prin transecțiune completă medulară deasupra zonei sacrate (după J. Lapedes, 1977).

constitui o retenție incompletă de urină cu reziduu vezical, care va destinde progresiv vezica până ce se va ajunge la incontinență de urină prin prea plin.

Cercetările efectuate la pacienți care au suferit cordotomii anterolaterale bilaterale, au adus o serie de precizări asupra mecanismelor patologice ale tulburărilor micționale instalate consecutiv leziunilor medulare. Astfel după cordotomii anterolaterale bilaterale tulburările senzoriale vezicale sînt similare celor care urmează după transecțiuni medulare, dar nu este afectată și percep-

rea plenitudinii vezicale și nici nu apar modificări semnificative ale cistometrogramelor. Tulburările micționale după cordotomii sînt tranzitorii și de aceea se admite că fibrele provenite de la vezică urcă doar în parte prin cordoanele anterolaterale. Studiile cistometrice în timpul operației au evidențiat căderea abruptă a presiunii intravezicale după cordotomia unilaterală și o cădere suplimentară după secționare și a celui de al doilea cordon anterolateral. (63) Cordotomia unilaterală nu tulbură micțiunea, dar cistometrograma arată o presiune intravezicală înaltă de la început și care persistă tot timpul cît se umple vezica. Cordotomiile bilaterale au produs creșterea activității reflexe a detrusorului, concomitent cu întreruperea fibrelor centrifuge ale micțiunii. Impulsurile dorinței de a urina urcă superficial într-o arie corespunzătoare tractului spino-talamic și, de aceea, leziunile cordoanelor posterioare nu afectează această senzație.

Dorința de a urina diferă de senzația că micțiunea este iminentă, continuă sau a încetat, prin faptul că se menține încă la pacienții cu tractul spino-talamic secționat, iar senzațiile legate de micțiune și determinate de impulsuri de la mucoasa uretrei, sfincterul uretrei membranoase și mușchii perineali urcă în coloanele laterale și nu în cele posterioare, dovadă fiind constatarea că la un pacient cu ataxie Friedreich și degenerescența cordoanelor posterioare, micțiunea era normală.

Leziunile nervoase supramedulare se însoțesc uneori de tulburări micționale cu aspect clinic diferit, după cum sînt lezați centrii sau căile facilitatoare sau inhibitoare și/sau după cum leziunile sînt unilaterale sau bilaterale.

Nucleii trunchiului cerebral dețin roluri deosebit de importante în controlul micțiunii, în bulb, punte și mezencefal existînd centri facilitatori și

inhibitori ai centrilor medulari ai micțiunii, care primesc permanent informații de la nivelul receptorilor vezicali și transmit impulsuri ce modulează continuu activitatea centrilor spinali și le mențin normală responsivitatea față de impulsurile provenite de la nivelul vezicii și colului vezical. Cu toate acestea s-au publicat doar puține observații asupra tulburărilor micționale instalate consecutiv leziunilor trunchiului cerebral, din cauză că leziunile unilaterale lezează concomitent centrii cu acțiuni antagoniste, care sînt situați foarte aproape unul de celălalt, sau tulburările sînt bine compensate prin activitatea centrilor controlaterali, iar leziunile bilaterale au o evoluție extrem de gravă, producînd rapid tulburări ale conștiinței care nu mai permit analiza sistematică a disfuncției vezicale. Încă de la începutul secolului nostru s-a atras atenția asupra dificultății inițierii micțiunii la pacienții cu leziuni ale trunchiului cerebral. Ulterior s-au publicat o serie de observații de leziuni inflamatorii, vasculare sau tumorale ale mezencefalului, punții și bulbului, precum și tumori cerebeloase mediane care comprimau trunchiul cerebral, însoțite de dificultăți la micțiune, constînd în întîrzierea sau chiar abolirea temporară a micțiunii. Patogenia acestor tulburări micționale este complexă, uneori fiind datorate impulsurilor declanșate de iritarea ariilor vezicorelaxante bulbare sau de distrugerea acestor arii, alteori fiind consecința întreruperii impulsurilor subtalamice care produc activarea detrusorului și relaxarea sfincterului uretral.

Un tip special de tulburări micționale, observat în leziuni ale trunchiului cerebral și în întreruperile incomplete medulare, a fost descris sub denumirea de *vezică neurogenă neinhibată* și este caracterizat prin micțiuni frecvente, imperioase, relativ necontrolabile, cu un prag coborît,

fără incontinență sau reziduu vezical. Cistometria evidențiază contracții micționale abortive, însoțite de dorința de a urina, apărute după introducerea inițială a 25 ml lichid și apoi după fiecare nouă adăugare a aceleiași cantități. Uneori nu se produc asemenea contracții la umplerea vezicii și numai după ajungerea la un volum lichidian apropiat de normal apare contracția detrusorului. Vezica neînhibată, clinic, pare a fi consecința eliberării centrilor sacrați ai micțiunii de sub influențele inhibitoare corticale transmise prin fibre ale tracturilor cortico-spinale, dar mai probabil este că hiperreflexia vezicală este consecința impulsurilor facilitatoare din trunchiul cerebral, care mențin centrii sacrați într-o stare crescută de excitabilitate, astfel încât cantități mici de urină declanșează reflexul micțional necontrolabil.

Centrii corticali exercită de asemenea importante influențe asupra micțiunii, iar leziunile corticale traumatiche, vasculare sau tumorale se însoțesc de tulburări micționale complexe. Astfel răniții de război cu leziuni uni- sau bilaterale corticale, situate în aria motorie și însoțite de paralizii ale brațului și membrului pelvin, aveau frecvent și tulburări micționale (retenție de urină, micțiuni imperioase, incontinență, disurie), în schimb, cei cu leziuni ale lobilor temporal, parietal și occipital, care nu se însoțeau de tulburări motorii, nu prezentau nici alterări micționale. Aceste constatări au sugerat că centrul cortical de control al micțiunii voluntare este situat în girusul central anterior, între aria reprezentării motorii a membrului superior și cea a membrului inferior și, probabil, și în lobul paracentral (62). Alți autori studiind de asemenea leziunile corticale însoțite de tulburări micționale (micțiuni imperioase, incontinență, disurie) și tulburări motorii ale brațului și membrului pelvin, preconizează existența a

4 centri pe emisferă, care ar realiza controlul micțiunii voluntare și anume: centrul vezicomotor din lobul paracentral, centrul senzorial al dorinței de a urina din girusul fornicat, centrul facilitator principal al micțiunii și al acțiunilor însoțitoare din lobul frontal și centrul inhibitor al sfincterului extern. Un studiu efectuat pe 313 tumori corticale a arătat că 1/5 din tumorile situate pe suprafața internă a emisferei cerebrale, sau influențând această zonă, se însoțeau de incontinență urinară, la fel ca și tumorile vârfului lobului frontal, în timp ce numai 1/10 din tumorile situate în aria dintre lobul frontal și girusul pre- și postcentral prezentau tulburări micționale (92). Examenul cistografic a arătat că la cei cu curbe hipertone tulburările constau în micțiuni imperioase și periodic involuntare, iar la cei cu curbe hipotonice exista disurie urmată de retenție. Dovada că tulburările micționale erau produse de tumorile cerebrale a fost făcută de ameliorarea lor după exereza chirurgicală sau tratamentul radiologic efectiv al tumorilor.

Tulburările micționale prin leziuni nervoase mixte

Tulburările micționale prin leziuni nervoase mixte sînt rezultatul unor leziuni incomplete ale centrilor medulari ai micțiunii (pentru realizarea micțiunii este suficient ca numai unul din centri să fie intact) și/sau al unor leziuni supramedulare. Sindromul rezultat, denumit *vezica mixtă*, este caracterizat clinic prin modificări micționale diverse, printre care:

— vezica neurogenă iritabilă, cu micțiuni frecvente și imperioase, hipotonie a detrusorului și tonus normal al sfincterului uretral extern, prezente în afecțiuni medulare și cerebrale (tabes în faze evolutive precoce, scleroză multiplă, boala cerebrovascu-

lară etc.), afecțiuni pelvine de vecinătate etc.

— vezica neurogenă atonă cu disurie, micțiuni involuntare și incontinențe și evoluție progresivă spre retenție cu incontinență pasivă, hipotonie sau chiar

atonie a detrusorului și hipertonia sau hipertrofia sfincterului uretral extern, iar clinic prin dispariția senzației de urinare sau de pasaj urinar prin uretră, este prezentă în fazele evolutive tardive ale tabesului.

Bibliografie selectivă

1. ABBOTT D.G. — *Brit. med. J.*, 1972, I, 267.
2. APPENZELLER O. — *The Autonomic Nervous System*, ed. a II-a, North Holland Publ. Comp., Amsterdam-Oxford, 1976, p. 243–283.
3. BARILLA M., BONANOME A., GUTTADAURO M. — *J. Radiol. Électrol.*, 1963, 44, 48.
4. BARRINGTON F.J. — *Brain*, 1931, 54, 177.
5. BARRINGTON F.J. — *Brain*, 1941, 64, 239.
6. BEATTIE J., KERR A.S. — *Brain*, 1936, 59, 302.
7. BELITSLEY P., KLAUBER G.T., TOTH J., MOREHOUSE D.D., MACKINNON K.J. — *J. Amer. med. Ass.*, 1972, 220, 1 087.
8. BERLINER R.W. — *The Excretion of Urine*. In: *Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice* (sub red. Brobeck J.R.), ed. a IX-a, Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1973, 5–57.
9. BORGSTEDT H.H., BENJAMIN J.A., EMMOL V.H. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1962, 136, 386.
10. BORS E., BLINN K.A. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1957, 78, 339.
11. BOWSER D. — *Psychiat. Neurol.*, 1962, 143, 75.
12. BOYARSKY S. — *Monogr. Surg. Soc.*, 1964, 7, 173.
13. BOYARSKY S., KAPLAN N., MARTINES J., ELKIN M. — *J. Urol. (Baltimore)*, 1962, 88, 325.
14. BOYARSKY S., LABAY P. — *Invest. Urol.*, 1967, 5, 200.
15. BOZLER E. — *Amer. J. Physiol.*, 1938, 122, 614.
16. BURNSTOCK G., PROSSER C.L. — *Amer. J. Physiol.*, 1960, 199, 553.
17. CONSTANTINOU C.E., GRANATO J.J., GOVAN D.E. — *Urol. int. (Basel)*, 1974, 29, 249.
18. COSMA D., MONTANARA A., SALAMONI Z. — *Urol. int. (Basel)*, 1963, 16, 319.
19. DEANE R.F. — *Brit. J. Urol.*, 1967, 39, 31.
20. DUANTE-ESCALANTE O., LABAY P., BOYARSKY S. — *J. Urol. (Baltimore)*, 1969, 101, 803.
21. DÜX A., THURN P., KISSELER B. — *Fortschr. Röntgenstr.*, 1962, 97, 687.
22. EDMOND P., ROSS J.A., KIRKLAND I.S. — *J. Urol. (Baltimore)*, 1970, 104, 670.
23. ENSOR R.D., ROYARSKY S., GLENN J.F. — *J. Urol. (Baltimore)*, 1967, 97, 240.
24. FAIRLAY K.F., GOUNDS A.D., CARSON N.E., LAIRD E.C., GUTCH R.C., MCCALLUM, LEIGHTON P., SLEEMAN R.L., O'KEEFE C.M. — *Lancet*, 1971, ii, 615.
25. FLEET W.P., TURCK M. — *Treatment of Urinary Tract Infections*. In: *The Kidney* (sub red. Brenner B.H., Rector F.C.), W.B. Saunders, & Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1976, p. 1 900–1 910.
26. FOURCADE J. — *Infections du voies urinaires*, Encyclopedie medico-chirurgicale, 18 070 A¹⁰, Paris, 1976.
27. FREDERIKS CH. M., ANDERSON G.F., PIERCE J.M. — *Invest. Urol.*, 1972, 9, 496.
28. GANONG W.F. — *Review of Medical Physiology*, ed. a VIII-a, Lange Medical Publ., Los Altos, 1977, p. 546.
29. GARRY R.C., ROBERTS D.N., TODD J.K. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1959, 149, 653.
30. GILMORE N.S., VANE J.R. — *Clin. Sci.*, 1971, 41, 69.
31. GLYNN A.A., BRUMFITT W., HOWARD C.J. — *Lancet*, 1971, i, 514.
32. GONZALES E.T. — *Invest. Urol.*, 1973, 11, 75.
33. GOSLING J.A., DIXON J.S. — *Invest. Urol.*, 1974, 11, 418.
34. GRASSET D., ROBERT J.F. — *J. Urol. Néphrol.*, 1966, 72, 47.

35. GRÜNEBERG R.N., LEIGH D.A., BRUMFITT W. — E coli serotypes in Urinary Tract Infections. In: "Urinary Tract Infection" (sub red. O'Grady F., Brumfitt W.), Oxford University Press, Londra, 1968, p. 68—79.
36. HANSON L.A., AHLSTEDT S., JODAL U., KAYSER B., LARSON R., LIDIN-JANSEN G., LINCOLN K., LINDBERG U., MATTSBY L., OLLING H., PETERSEN H., SOHL A. — *Kidney int.*, 1975, 8, suppl. 4S₂₈—S₃₄.
37. HARDY J.C. — *Acta. urol. belg.*, 1977, 45, 55.
38. HOLMAN M.E. — An Introduction to Electrophysiology of Visceral Smooth Muscle in Handbook of Physiology. Alimentary Canal, sub red. Code C.F., Washington D.C. Amer. Physiol. Soc., 1968 sect. 6, vol. IV, cap. 83, p. 1665—1708.
39. IGGO A. — *J. PHYSIOL. (Lond.)*, 1955, 128, 593.
40. KAITZ A.L., WILLIAMS E.J. — *New Engl. J. Med.*, 1960, 262, 425.
41. KAPLAN N., ELKIN M., SHARKAY J. — *Invest. Urol.*, 1968, 5, 468.
42. KIIL FR., KJEKSHUS J. — The Physiology of the Ureter and Renal Pelvis, Proc. 3-d. Intern. Congr. Nephrol., Washington, Ed. Karger, New York/Basel., 1967, vol. 2, 321—335.
43. KIIL FR., SETEKLEIV J. — Physiology of Ureter and renal Pelvis. In: Handbook of Physiology, cap. 29, American Physiological Society, Washington D.C., 1973, 1033—1057.
44. KING W.W., COX CL. E. — *J. Urol. (Baltimore)*, 1972, 108, 700.
45. KUBACZ G.J., CATCHPOLE B.N. — *J. Urol. (Baltimore)*, 1972, 107, 949.
46. KUNIN C.M. — *Pediatrics*, 1968, 41, 968.
47. KUNIN C.M., PAQUIN A.J. — Frequency Natural History of Urinary Tract Infection on School Children. In: Progress in Pyelonephritis" (sub red. Kass E.H.), Davis and Comp., Philadelphia, 1965, p. 33—44.
48. KURN M. — *Physiol. Rev.*, 1965, 45, 426, 485.
49. KURIYAMA H., OSA T., TOIDA N. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1967, 191, 225.
50. KUSS E.H. — *Trans. Ass. Amer. Phys.*, 1956, 69, 56.
51. LANGWORTHY O.R., KOLLE L.C. — *Amer. J. Physiol.*, 1936, 115, 694.
52. LAPIDES J., DIOKNO A.C. — Neurogenic Bladder. In: Fundamentals of Urology (sub red. Lapides J.), W.B. Saunders & Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1976, p. 210—241.
53. LENAGHAN D. — *Brit. J. Urol.*, 1974, 46, 111.
54. LINCOLN K., WINBERG J. — *Acta paediat. scand.*, 1964, 53, 307.
55. LYTTON B., KUPFER D.J., TRAURIG A.R. — *Invest. Urol.*, 1967, 4, 521.
- 55 a. MATHIEU F. — Physiologie de la miction, Encyclopédie médico-chirurgicale, 18 202, A¹⁰, Paris, 1977.
56. MELCHIOR H., DIEMER K.F., SIMHAN K., LUTZEYER K., LUTZEYER W. — *Z. Urol.*, 1971, 64, 81.
57. MERÉNYI I., KOVACSI L. — *Acta med. Acad. Sci. hung.*, 1952, 3, 233.
58. MIALI W.E., KASS E.H., LANG J., STUART K.L. — *Brit. med. J.*, 1962, 2, 497.
59. MITSUYA H., ASAI J., SUYAMA K., SAI E., HOSOE K. — *Urol. int. (Basel)*, 1962, 13, 236.
60. MONTGOMERIE J.Z., GUZE L. — The Renal Response to Infection. In: The Kidney (sub red. Brenner B.M., Rector F.C.), W.B. Saunders & Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1976, p. 1079—1112.
61. MORALES P.A. — Ureteral Delivery and Efflux. In: "Urodynamics" (sub red. Boyarsky S.), Academic Press New York, 1977.
62. MÜLLER R.L. — *Arch. klin. Med.*, 1919, 128, 81.
63. NATHAN P.W., SMITH W.C. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1958, 21, 177.
64. NEWMAN H.F. — *Arch. neurol. Psychiat (Chic.)*, 1949, 61, 445.
65. NOIX M. — La cineradiologie en urologie. In: Progrès en Urologie", (sub red. Aboulker), 1967.
66. NORDEN C.W., GREEN G.M., KASS E.H. — *J. clin. Invest.*, 1968, 47, 2 689.
67. OHORI T., KUBO T., SASAKI S., NUMASOTO S., TAKAHASHI S., TSURUGI T., YAMADA Y. — The Action Potentials of Mongrels Ureters after Operation of Ureter, XVI Congr. Soc. Intern. Urol., Gaston Doin, Paris, 1973, p. 699—700.
68. RIFF L.J. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1978, 62, 1183.
69. ROBERTS J.A., CLAYTON J.D., MATHER F. — *Invest. Urol.*, 1972, 9, 264.
70. ROBERTS A.P., LINTON J.D., WATERTMAN M.M., GOWER P.E., KAUTSAIMANIS K.G. — *J. med. Microbiol.*, 1975, 8, 311.

71. ROSS J.A., EDMOND P., COULL J., GRIFFITH J. — *J. Urol. (Baltimore)*, 1967, 97, 449.
72. RUTISHAUSER G., GRABER P. — *Urol. int. (Basel)*, 1963, 16, 16.
73. SHALIT S., MORALES P. — *J. Urol. (Baltimore)*, 1966, 96, 875.
74. SLEATOR W., BUTCHER H.R. — *Amer. J. Physiol.*, 1955, 180, 261.
75. SOURANDER L.B. — *Ann. Med. intern. Fenn.*, 1966, 55, suppl. 45, 1.
76. SUSSMAN M., ASSCHER A.W. — Urinary Tract Infections, In: Renal Disease sub red. sir Douglas Black, N.F. Jones. Blackwell Scientific Publications, Oxford-Londra, Edinburgh, Melbourne 1979.
77. TALAAT M. — *J. PHYSIOL. (Lond.)* 1937, 89, 1.
78. TANAGHO E.A., MEYERS F.H. — Ureteral Peristaltic Activity. In: „Urodynamics“ (sub red. Boyarsky S.), Academic Press, New York, 1971.
79. TSUCHIDA S., KIMURA Y. — *Tohoku J. exp. Med.*, 1966, 89, 85.
80. UVNAR B. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1947, 64, 181.
81. VEREECKEN R.L. — *Acta Urol. belg.*, 1975, 43, 119–225.
82. VEREECKEN R.L. — *Europ. Urol.*, 1976, 2, 4.
83. VEREECKEN R.L., HOUBEN F., VERDUYN H. — *Acta urol. belg.* 1970, 38, 266.
84. VIVALDI E., MUMMOZ J., COTRAN R., KASS E.H. — Factors Affecting the Clearance of Bacteria within the Urinary Tract. In: „Progress in Pyelonephritis“ (sub red. Kass E.H.), Davis and Comp., Philadelphia, 1965, p. 531–535.
85. WASHIZU Y. — *Comp. Biochem. Physiol.*, 1968, 25, 367.
86. WEIN A.J., LEONI J.V., GREGORY J.G., SCHOENBERG H.W., JAKOBOWITZ P. — *J. Urol. (Baltimore)*, 1972, 108, 402.
87. WEINBERG S.R. — Physiology of the Ureter. In: The Ureter (sub red. Bergman E.), Hoehner, New York, 1967, p. 48–66.
88. WEINBERG S.R. — Hydrodynamic Model of Ureteral Function in Urodynamics (sub red. Bojarsky S.), Academic Press, New York, 1971.
89. WEISS R.M., WAGNER M.L., HOFFMAN B.T. — *Invest. Urol.*, 1967, 5, 42.
90. WENDEL R.M., KING L.R. — *Invest. Urol.*, 1973, 10, 354.
91. XERI A., AUVERT J. — Physiologie de l'excretion urinaire. In: „Nephrologie — Urologie“ (sub red. Hamburger J.) Flammarion Médecine Science, Paris, 1970, p. 117–122.
92. YAMAGUCHI D. — *Arch. histol. jap.*, 1960, 19, 667.
93. YAMAMOTO S.K., ARAKI K. — *Exp. Neurol.*, 1961, 4, 345.
94. ZIMSKIND P.D., DAVIS D.M., LEWIS P.L. — *J. Urol. (Baltimore)* 1968, 100, 436.
95. ZOSIN C. (sub red.), — Nefrologie clinică, Ed. medicală, București, 1979.

excreția
extrarenală

Rinichii sînt principalele organe ale excreției, prin eliminarea în urină a produșilor finali ai catabolismului azotat și a excesului de apă și electroliți avînd o contribuție fundamentală la menținerea homeostaziei volumului și osmolalității lichidelor organismului și a echilibrului acido-bazic; de asemenea rinichii elimină numeroase substanțe toxice sau netoxice pătrunse în organism sau produse ca urmare a unor tulburări metabolice. Dar apa și unele substanțe hidrosolubile se elimină și pe alte căi în afara celei urinare, excreția extrarenală avînd obișnuit o importanță secundară în menținerea homeostaziei hidro-electrolitice, în schimb, deținînd un rol fundamental pentru eliminarea altor constituenți.

Eliminări exclusiv hidrice au loc permanent la nivel pulmonar și cutanat, ca urmare a saturării cu vapori de apă a aerului expirat și a evaporării transcutanate a apei (a se vedea „Funcțiile renale în menținerea homeostaziei volumului și osmolalității lichidelor organismului”). Aceste pierderi hidrice obligatorii, denumite perspirația insensibilă, depind de temperatura și umiditatea aerului inspirat, temperatura corpului, volumul schimburilor respiratorii, potențialul chimic al lichidelor extracelulare etc. Febra și hipertermia de efort măresc mult aceste pierderi, pentru fiecare creștere cu 1° a temperaturii corpului peste nivelul normal pierderile hidrice

crescînd cu 100—150 ml/zi. Pierderile de căldură prin evaporarea apei sînt răspunzătoare pentru aproximativ 25% din totalul eliminărilor de căldură ale organismului, deoarece la adultul normal se pierde în medie 40 ml apă pentru fiecare 100 calorii metabolizate și căldura de vaporizație a apei la 38° este de 575 calorii/kg. Pierderile hidrice prin evaporare, care la adultul normal se ridică la aproximativ 1 000 ml/zi, reprezintă deci un mecanism important al termoreglării. La nou-născuți și sugari aceste pierderi sînt relativ mai mari, deoarece raportul dintre suprafață și volum este mai mare ca la adulți și de aceea la această vîrstă pot apare mai rapid deshidratări severe dacă este sistat aportul hidric. În schimb, la adulți pierderile insensibile, chiar mult crescute în condiții de febră, hiperventilație, efort fizic etc., nu provoacă obișnuit deshidratări severe, dar le pot agrava pe cele produse de alte cauze.

Tegumentul și principalele glande digestive reprezintă de asemenea căi de eliminare a apei și a unor substanțe solvite, electrolitice și neelectrolitice. Excreția acestor diverși constituenți nu este specifică și nici nu este controlată de mecanismele de reglare a homeostaziei hidro-electrolitice sau acido-bazice, ci se produce în cadrul activității secretorii a acestor structuri. În anumite condiții patologice, cînd rinichii insuficienți nu își mai pot exercita funcțiile excretorii, cresc elimină-

rile unor produși de catabolism pe aceste căi extrarenale, mecanism compensator întotdeauna insuficient pentru a suplini funcția renală (a se vedea „Insuficiența renală cronică”). În alte condiții patologice pierderile hidroelectrolitice extrarenale exagerate sau diminuate pot provoca grave perturbări ale homeostaziei lichidelor organismului (a se vedea „Funcțiile renale în menținerea homeostaziei volumului și osmolalității lichidelor organismului”).

Tubul digestiv este o cale de excreție nu numai pentru apă și electroliți, dar și pentru o serie de constituenți normali (acizi și pigmenți biliari, colesterol etc.), precum și pentru diverse substanțe străine organismului, pătrunse accidental sau administrate în scop terapeutic sau diagnostic.

În sfârșit, menționăm excreția unor variați constituenți normali sau anormali prin lapte, în perioada de activitate a glandelor mamare.

EXCREȚIA TEGUMENTARĂ (SUDORAȚIA)

Prin producerea sudorii de către glandele sudoripare tegumentul reprezintă o cale excretorie importantă pentru apă, electroliți, uree, acizi organici etc. Obșnuit sudoarea este produsă ca răspuns la supraîncălzirea mediului ambiant sau a organismului și prin evaporarea apei deține un rol important în procesele de termoliză, prevenind creșterea bruscă a temperaturii corpului. În afara acestui rol termolitic, sudorația mai deține roluri secundare în menținerea echilibrului hidro-electrolitic, apărarea antibacteriană și, prin secreția unor substanțe volatile, acționează la unele animale ca element odorific cu rol în reproducere. Sudorația mai poate fi și un răspuns la influențe psihice (frică, emoție, stres etc.), situație în care nu are rol termolitic — transpirația rece — și este localizată la frunte, palme, plante și axile.

Glandele sudoripare, caracteristice mamiferelor, pe baza mecanismului lor secretor, au fost împărțite în eccrine (minore) și apocrine (majore). Deși mai recent s-a arătat că mecanismul de secreție al sudorii ar fi identic la ambele tipuri de glande, această clasificare are importanță practică pentru glandele sudoripare ale omului. Glandele eccrine, cele mai numeroase și mai importante, sînt constituite din tubi care se deschid la suprafața pielii printr-un canal subțire helicoidal, iar glandele apocrine, care se dezvoltă din foliculi piloși, au o topografie specifică (axile, perimamelonar

și în zona pubiană și la femei la nivelul labiilor mari), nu participă la termoreglare, nu au nervi secretori, iar produsul lor de secreție, care crește în timpul stresului emoțional, este un lichid inițial inodor, bogat în substanțe organice (lipide și proteine), cu o compoziție variabilă de la un subiect la altul și chiar în secreția diferitelor glande ale aceluiași subiect. Spre deosebire de glandele apocrine, al căror segment secretor este constituit dintr-un singur strat de celule, glandele eccrine au peretele format dintr-un dublu strat de celule epiteliale, cele externe mai mici și întunecate, cu conținut crescut în acizi nucleici și mucopolizaharide, implicate în producerea componentei vîscoase a sudorii și cele interne mari și clare, cu conținut crescut în glicogen, participînd probabil la producerea componentei apoase a sudorii. Celulele glandulare sînt așezate pe o membrană bazală, între cele două structuri fiind prezente celule mioepiteliale alungite, fuziforme și o bogată rețea de fibre nervoase conținînd colinesterază. În jurul glandelor eccrine se află o rețea capilară „periglomerulară”, care furnizează singele necesar secreției, iar la nivelul canalului distal al glandei există de asemenea o rețea capilară periductală.

Glandele eccrine, al căror număr variază după autori între 2,5 și 4—5 milioane, sînt răspîndite la om pe întreg tegumentul și mai ales în regiunile lipsite de pilozitate, densitatea

lor scăzând progresiv în ordinea următoare: palme, plante, frunte, torace, abdomen, antebrate, membre inferioare, față, porțiunea dorsală a gâtului și toracelui, lombe. La bărbați numărul glandelor eccrine este mai mare decât la femei, invers decât glandele apocrine, care sînt mai frecvente la femei. Deși funcționează continuu, în condiții normale există o alternanță funcțională, în permanență funcționînd un număr redus de glande, iar în condiții de solicitare (stres termic) numărul glandelor funcționale crescînd maximal. Faptul că glandele sudoripare din regiunile feței, minilor, picioarelor și axilelor răspund și la stimulii emoționali, a determinat pe unii autori să admită că diferențele dintre glande s-ar datora doar densității lor variabile.

Secreția glandelor eccrine este apoasă, fără componente sau fragmente celulare proprii (secreție merocrină), iar secreția glandelor apocrine, redusă cantitativ, este tulbure, viscoasă, lactescentă și conține fragmente ale celulelor glandulare (secreție holomeroocrină).

Cantitatea totală de sudoare

Cantitatea totală de sudoare secretată în condiții normale de activitate și repaus este de aproximativ 40 ml/oră (1 l/24 ore), iar în condiții bazale (repaus fizic, temperatură și umiditate medie) rata secreției sudorale este de numai 10 ml/oră (240 ml/24 ore). Din cantitatea totală de sudoare secretată zilnic în condiții obișnuite, jumătate provine din glandele sudoripare de pe trunchi, un sfert din cele situate în teritoriul membrelor superioare și al extremității cefalice și cam tot atît din teritoriul membrelor inferioare.

Secreția sudorală variază cantitativ în funcție de numeroși factori printre care: numărul glandelor funcționale,

vîrstă, grupuri etnice etc. și la același subiect este condiționată de: temperatura și umiditatea mediului ambiant, efortul fizic prestat, gradul de aclimatizare, influențele posturale, ingestia de lichide și tonicitatea lichidului ingerat, stimularea dureroasă sau emoțională, starea de hidratare a organismului și aportul de sare, expunerea la soare.

În ceea ce privește numărul glandelor sudoripare funcționale, s-a constatat că din totalul glandelor existente la naștere, dacă persoana trăiește un timp mai îndelungat într-un climat temperat, o parte din glande se atrofiază, la această scădere contribuind și glandele al căror canal excretor se blochează incidental în straturile superficiale ale tegumentului.

Rata secreției sudorale în funcție de vîrstă și diferite naționalități, obținută după stimularea cu pilocarpină, care determină o activitate mai intensă decât stimulul termic, este redată în tabelul XX. La sugari rata sudorației este aproximativ jumătate din cantitatea excretată de copilul mai în vîrstă și adult (23).

Variațiile cele mai mari ale ratei sudorației se datorează temperaturii mediului și efortului fizic prestat. Astfel, cantitatea secretată zilnic de un adult de 65 kg, ce desfășoară o activitate ușoară, la o temperatură de 29°, nu depășește 2—3 l, această cantitate putînd crește în condiții de temperatură foarte ridicată, umiditate relativă și efort fizic intens pînă la valori de 2—4 l/oră și chiar mai mult. Cu prelungirea timpului rata maximală scade pînă la 0,5 l/oră (38), neputîndu-se menține, de exemplu, o sudorație de 2 l/oră mai mult de 5 ore (38). În cazul efectuării unor eforturi intense la temperaturi ridicate s-a constatat o sudorație de 3,5 l/oră pentru persoanele neadaptate și 1,5 l/oră pentru cele adaptate, la care însă și în cazul hipersudorației concentrația electroliților din sudoare

TABELUL XX

RATA DE SECREȚIE DUPĂ STIMULARE PILOCARPINICĂ RAPORTATĂ LA SUPRAFAȚA CORPORALĂ
(DUPĂ WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN GEIGY, 1977)

| | Număr | Val. medie | ± esm. | Limite extreme |
|------------------|-------|------------|-------------------------------------|----------------|
| | | | g min ⁻¹ m ⁻² | |
| <i>Americani</i> | | | | |
| 1—12 luni: | | | | |
| Băieți | 22 | 7,8 | 4,5 | 1,7—19,7 |
| Fete | 8 | 6,1 | 2,0 | 3,2—9,1 |
| 1—5 ani: | | | | |
| Băieți | 25 | 6,1 | 3,0 | 2,5—14,1 |
| Fete | 17 | 5,6 | 2,8 | 2,1—12,4 |
| 6—10 ani: | | | | |
| Băieți | 15 | 3,7 | 1,6 | 2,1—7,7 |
| Fete | 13 | 3,9 | 2,1 | 1,2—9,0 |
| 11—19 ani: | | | | |
| Băieți | 20 | 5,7 | 3,3 | 0,9—15,9 |
| Fete | 18 | 4,3 | 3,4 | 0,9—17,2 |
| 20—60 ani: | | | | |
| Bărbați | 33 | 7,2 | 1,8 | 3,5—11,9 |
| Femei | 26 | 4,6 | 1,6 | 2,1—8,8 |
| <i>Europeni</i> | | | | |
| Bărbați | 20 | 7,5 | 2,6 | 3,2—13,9 |
| Femei | 21 | 3,7 | 1,6 | 1,1—6,5 |
| <i>Africani</i> | | | | |
| Bărbați | 21 | 3,5 | 1,8 | 0,6—7,6 |
| Femei | 20 | 2,3 | 0,9 | 0,8—4,6 |
| <i>Indieni</i> | | | | |
| Bărbați | 21 | 4,7 | 1,3 | 2,9—7,9 |
| Femei | 20 | 3,3 | 1,7 | 1,3—6,1 |

scade față de valorile inițiale. Acclimatizarea la căldură nu constă deci numai în scăderea perioadei de latență în declanșarea secreției sudorale, ci și în modificări ale compoziției sudorii.

Starea de hidratare a organismului va influența rata sudorii, în sensul că sudorația scade la cei deshidratați, iar ingestia de lichide la deshidratați provoacă sudorație, a cărei intensitate și durată depind de tonicitatea lichidului.

Aportul de sare va influența compoziția sudorii, în deplețiile de sare, chiar dacă volumul sudorației rămâne neschimbat, scade conținutul electrolitic al sudorii, aceasta fiind o dovadă a

rolului important al sudorației în menținerea normală a hidratării și a concentrației electrolitilor.

Secreția sudorală este influențată și de poziția subiectului (4). Astfel, dacă un subiect este așezat într-un mediu cald în decubit dorsal, secreția sudorală este aproximativ egală pe tot corpul; dacă însă trece în decubit lateral se produce o importantă creștere a cantității de sudoare în porțiunile superioare ale suprafeței corpului, concomitent cu inhibarea secreției sudorale a altor regiuni (cu excepția palmei, care nu este obișnuit interesată în sudorația termoreglatoare). Ortostatismul, care urmează după clinostatism, se asociază cu intensificări

ale secreției sudorale în porțiunile superioare ale corpului.

Influențele posturale asupra secreției sudorale au putut fi reproduse prin aplicarea unor presiuni locale asupra diferitelor zone tegumentare, dovedindu-se astfel că sînt condiționate de o anumită presiune, variabilă cu regiunea corpului (regiunile axilară și pectorală necesitînd cea mai redusă presiune). Aceste date pot explica existența unor hiperhidroze localizate la bolnavii obligați să adopte anumite poziții în pat și care nu trebuie neapărat să fie atribuite unor disfuncții vegetative.

Compoziția secreției sudorale

Compoziția secreției sudorale este insuficient elucidată pe de o parte, din cauză că este considerată ca avînd o importanță minoră în fiziologie și patologie și, pe de altă parte, din cauza dificultăților obiective de recoltare.

Compoziția sudorii variază cu felul stimulului (activitate fizică, stimulare termică sau farmacologică), rata secreției, locul de colectare, alimentație și o serie de factori socio-psihici (4).

Viscozitatea sudorii este în medie 10^{-3} Pas, iar tensiunea superficială la 37° este 10^{-3} Nm $^{-1}$ (41).

Sudoarea produsă de glandele eccrine are un pH apropiat de cel al urinei, uneori chiar mai acid (sub 4), dar obișnuit menținîndu-se în jurul cifrei de 5, ca urmare a conținutului crescut de acid lactic. Însă pH variază între 4,2—6,8 în funcție de sex și rata excreției, la o rată scăzută de formare fiind acid, din cauza cantității crescute de acid lactic, în timp ce la o rată crescută devine alcalin, ca urmare a creșterii cantității de bicarbonați. O cantitate substanțială de H^+ se găsește sub formă de NH_4^+ , în stările de acidoză mecanismul sudoripar participînd intens la îndepărtarea excesului de H^+ . Glandele apocrine secretă o

sudoare cu pH $^+$ mai ridicat (5—6,5) din cauza conținutului mai crescut de amoniac.

În ciuda unei mari variații în compoziția sudorii, din datele cunoscute pînă în prezent se poate aprecia că 99,2% din lichidul sudoral este reprezentat de apă, iar 0,8% din variate substanțe solvite, organice și anorganice, dintre care cele mai importante sînt următoarele:

NaCl, principalul constituent al sudorii în afara apei, se află obișnuit în concentrație de aproximativ 20-25% din cea plasmatică.

Concentrația sodiului este influențată de mulți factori printre care: rata secreției, vîrsta, stări patologice etc. Dacă la adult concentrația sodiului în condiții obișnuite este de 45-60 mEq/l, la copii este mai scăzută, atîngînd valorile de la adult abia spre pubertate (tabel XXI). În cazul creșterii volumului sudorii, concentrația Na^+ poate ajunge la 100 mEq/l consecință a diminuării reabsorbției sodiului din precursorul secreției. Glandele sudoripare răspund prin scăderea eliminării sodiului și la creșterea concentrației sanguine de aldosteron, iar tratamentul cu spironolactone mărește excreția sodiului chiar și în cazul unei diete sărace în sodiu. Acțiunea aldosteronului se exercită prin creșterea cantității de sodiu reabsorbit în ductul proximal, care nu este permeabil la apă și care nu răspunde la acțiunea ADH (asemănare cu bucla ansei Henle). Ouabaina, care inhibă $Na^+ - K^+ - ATP$ -aza inhibă de asemenea transferul sodiului din ductul proximal înapoi în sine (29).

Cantitatea de cloruri variază cu vîrsta și paralel cu concentrația de Na^+ , limita superioară a normalului nedepășind 60-70 mmol/l (41) sau 40,0 mOsm/l (38). Odată cu creșterea ratei secreției se constată de asemenea o ușoară creștere a concentrației clorului. Excreția sudorală a clorului și a sodiului este semnificativ crescută în fibroza chistică a pancreasului (41).

TABELUL XXI

CONCENTRAȚIA Cl^- , Na^+ ȘI K^+ ÎN SUDOARE DUPĂ STIMULARE PILOCARPINICĂ
(REPRODUS DUPĂ WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN GEIGY, 1977)

| Vîrstă | Număr | Clor | | Natriu | | Kaliu | |
|-------------------------------------|-------|-------|------|--------|------|-------|-----|
| | | medie | S | medie | S | medie | S |
| Nou-născut de o zi | 100 | 39 | 12,5 | 36 | 13 | 8 | 13 |
| Copil 5 săptămîni—1 an | 43 | 12,3 | 4,9 | 14,5 | 4,7 | 11,2 | 3,4 |
| Copil 1—10 ani | 107 | 15,3 | 8,1 | 19,5 | 8,1 | 9,6 | 2,8 |
| Copil 10—16 ani | 17 | 19,9 | 9,2 | 29,2 | 11,6 | 8,5 | 2,4 |
| Adult 17—50 ani | 63 | 29,7 | 17,7 | 46,8 | 21,5 | 8,6 | 2,9 |
| Adult > 50 ani | 65 | 38,9 | 12,7 | 60,0 | 7,5 | — | — |
| Fibroză chistică (8 luni—17 ani) | 40 | 111,3 | 16,7 | 104,4 | 16,5 | 16,5 | 8,1 |

Concentrația potasiului este mai mare decît cea plasmatică (8,6 mEq/l), ceea ce justifică ipoteza secreției parțiale la nivelul ductului prin schimb cu sodiul. În primul an de viață concentrația potasiului este mai crescută decît la adult. Creșterea secreției sudorale nu influențează sau scade chiar concentrația potasiului, care crește ca urmare a stimulării farmacologice sau termice, precum și în cazul unei diete fără sare (41).

Raportul Na^+/K^+ din sudoare (valoare medie de 5,23 la adult) nu scade în cazul administrării aldosteronului și de aceea s-a propus să fie utilizat ca indice al concentrației plasmaticice de mineralocorticoizi (41).

Concentrația bicarbonatului în sudoare crește odată cu rata secreției, de la 0 la peste 35 mmol/l, fiind mult mai crescută în fibroza chistică a pancreasului (41).

Eliminările calciului în sudoare sînt de 0,44 mmol/l (17,6 mg/l) la copii și la 0,73 mmol/l (29 mg/l) la adulți și scad cu creșterea ratei de secreție sudorală (41).

Excreția normală de iod prin sudoare este mică (în medie 75 mmol/l sau

9,5 $\mu\text{g/l}$), în schimb este mult crescută în fibroza chistică (41).

Concentrația sulfatilor (0,07-2,0 mmol/l sau 7-190 mg/l), bromurilor (2,28—6,28 $\mu\text{mol/l}$ sau 182-502 $\mu\text{g/l}$), fluorurilor (11—95 $\mu\text{mol/l}$ sau 0,2—1,8 mg/l) cunoaște de asemenea mari variații cu rata secreției sudorale.

Cantitatea de fosfor din sudoare variază foarte mult, în general găsindu-se valori mai mari la copii (147 $\mu\text{mol/l}$ sau 4,6 mg/l) decît la adulți (7,7 $\mu\text{mol/l}$ sau 0,24 mg/l) (41).

Concentrația magneziului (0,08 mmol/l sau 1,9 mg/l la copii și 0,13 mmol/l sau 3,2 mg/l la adulți), pare să nu fie influențată de rata secreției sudorale.

În sudoare se mai găsesc o serie de oligoelemente, în cantități foarte scăzute comparativ cu cele plasmaticice, eliminările zilnice fiind următoarele: fier = 9 μmol (0,5 mg); cupru = 25 μmol (1,59 mg); zinc = 77,7 μmol (5,08 mg); nichel = 0,83 μmol (49 μg); mangan = 1,77 μmol (0,097 mg); cobalt = 0,29 μmol (0,017 mg); crom = 1,13 μmol (0,059 mg); molibden = 0,64 μmol (0,061 mg), seleniu = 4,3 μmol (0,34 mg) (41).

În ceea ce privește substanțele organice din sudoare reținem în primul rând repartitia N total în sudoare: N total = 12-140 mmol/l (170-1 960 mg/l), din care N ureic = 4-110 mmol/l (50-1 500 mg/l), N amoniacal = 0,7-25 mmol/l (10-350 mg/l) și N aminoacidic = 0,7-7 mmol/l (10-100 mg/l) (41).

Concentrația ureei (19,6 mmol/l) la niveluri scăzute de secreție sudorală este aproximativ de 4 ori mai mare decât în ser, valorile fiind însă numai de 1-2 ori mai mari decât cele serice în cazul unei rate crescute de secreție (41).

Excreția creatininei (41 μmol/l sau 4,6 mg/l) scade paralel cu scăderea ratei de secreție sudorală; la valori scăzute ale ratei de secreție concentrația creatininei în sudoare este mai ridicată decât în ser, iar la rate crescute de secreție este mai scăzută decât în ser.

Eliminările sudorale de amoniac variază foarte mult (0,7-25 mmol/l), datorită descompunerii ureei de către flora bacteriană, fiind în orice caz de 25-200 de ori mai crescute decât concentrația serică.

Concentrația aminoacizilor, variabilă după autori între 0,476 g/l și 2,65 g/l, este diferită în sudoare față de plasmă, concentrația cea mai mare fiind cea a serinei — cam de 10 ori mai mare decât cea plasmatică —, ceilalți aminoacizi fiind prezenți în cantități mai mici decât în plasmă (41). Conținutul în aminoacizi este mai mare în sudoarea produsă în timpul muncii comparativ cu cea produsă în mediul cald, deși calitativ pare să conțină aceiași aminoacizi.

Acidul urocanic ajunge în sudoare prin spălarea epidermei (41).

Concentrația acetilcolinei (40 nmol/l sau 6,5 μg/l) crește în sudoare — cam de 10 ori față de normal — în fibroza chistică.

Concentrația histaminei a fost găsită în sudoare între 85-180 mmol/l sau 9,5-20 μg/l).

Eliminarea sudorală a glucozei variabilă între 11-330 μmol/l sau 2-60 mg/l la copil și 150-940 μmol/l sau 27-170 mg/l la adult, este independentă de rata secreției sudorale și de concentrația plasmatică (41).

Excreția acidului piruvic (între 100-790 μmol/l sau 9-70 mg/l) este de aproximativ 10 ori mai mare în sudoare, comparativ cu valorile serice (41).

Acidul lactic, a cărui concentrație sudorală variază între 14-42 mmol/l sau 1,3-3,8 g/l la copil și 5,26-13,2 mmol/l sau 0,474-1,19 g/l la adult, rezultă din metabolismul anaerob al glucozei și al glicogenului la nivelul celulelor glandulare. Concentrația acidului lactic în sudoare este de 4-40 ori mai mare decât cea plasmatică (producere locală glandulară), iar sudoarea bărbaților este mai bogată în acid lactic comparativ cu cea a femeilor. Concentrația acidului lactic scade cu creșterea ratei de secreție sudorală, ajungând la rate mari chiar sub 20 mmol/l, în timp ce la rate scăzute de secreție poate atinge chiar dublul (41).

Proteinele sînt reprezentate în majoritate de către glicoproteine. Prin metode imunologice s-au putut evidenția 16 fracțiuni proteice diferite, dintre care cea mai bine reprezentată este fracțiunea zinc-α₂-glicoproteină. În sudoare nu a putut fi identificată fracțiunea IgM, în schimb, se găsesc IgG, IgA și IgE (41).

Dintre enzime, doar fosfataza alcalină a putut fi depistată în secreția eccrină.

Sudoarea mai conține prostaglandine (în medie 1,76 nmol/l sau 0,62 μg/l), acizi grași (izobutiric, izovale-ric, caproic, propionic etc.) în cantități mici și variabile.

În sfîrșit, în sudoare se mai găsesc vitamine (C, B₁, B₂, PP, acid pantotenic), acid citric, acid formic, acid uric etc.

Mecanismele secreției sudorale

Mecanismele secreției sudorale sînt complexe și încă insuficient cunoscute, mai ales în ceea ce privește glandele apocrine.

Unii autori au subliniat anumite analogii structurale și funcționale între glandele sudoripare eccrine și nefroni. Astfel atît glandele sudoripare cît și nefronii elaborează produsul lor din plasma sanguină, glandele sudoripare la fel ca și glomerulii sînt înconjurate la bază de o rețea capilară și în ambele structuri presiunea sanguină și debitul sanguin prin capilare controlează rata filtrării, atît direct, cît și indirect prin intermediul sistemului nervos central. Dar urina este hipertonă, deoarece se concentrează în tubii distali, în timp ce sudoarea este hipotonă, din cauză că sistemul activ — $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATP-aza}$ — este prezent în segmentul contort și tubul proximal al glandelor sudoripare, în timp ce ductul glomerular distal are o activitate secretorie doar de 1/10 comparativ cu cea tubulară și, deci, are doar o valoare minimă în transportul Na^+ (29).

Segmentul contort al glandei sudoripare poate fi comparat din punct de vedere funcțional cu porțiunea largă a ansei Henle, deoarece la acest nivel este reabsorbit Na^+ , iar cînd secreția ajunge în ductul proximal presiunea osmotică a lichidului a scăzut la mai puțin de 150 mOsm/l (analog cu ceea ce se produce și în tubii renali).

Cercetările efectuate la bolnavi cu hipertensiune renală și esențială și la un lot de martori sănătoși nu au evidențiat nici o diferență în privința concentrației Na^+ din sudoare la cele 3 loturi, media valorilor fiind de 28 mEq/l. Aceste cercetări dovedesc absența vreunei corelații între concentrația Na^+ din sudoare și presiunea sanguină și sugerează că sistemul renină-angiotensină-aldosteron nu influențează secreția sudorală.

Din cele prezentate reiese concluzia că glandele sudoripare ar putea fi considerate din punct de vedere funcțional analoage nefronului lipsit de funcția unui tub distal și colector, fapt confirmat și de lipsa de efect a ADH asupra excreției Na^+ în sudoare.

Sudoarea este considerată ca o adevărată secreție și nu ca un ultrafiltrat plasmatic, dovadă fiind producerea ei și atunci cînd presiunea sanguină este extrem de scăzută (experimental prin diverse procedee de ocluzie), precum și faptul că are o concentrație osmolară inferioară celei a plasmăi (38). Un alt argument pentru considerarea sudorii ca o secreție este faptul că presiunea de secreție sudorală este mai mare de 250 mm Hg (24). Secreția glandelor eccrine este inițial izotonă cu plasma și ulterior, străbătînd un lung canal de excreție, ca urmare a reabsorbției Na^+ și Cl^- , se ajunge la un lichid hipoton față de plasmă (densitate 1 002-1 003). Cînd scade rata secreției sudorale concentrațiile Na^+ și a Cl^- din sudoare sînt foarte scăzute, ajungînd pînă la 5 mEq/l, deoarece ambii ioni sînt intens reabsorbiți, iar cînd crește rata secreției sudorale reabsorbția Na^+ și a Cl^- nu crește corespunzător și de aceea concentrațiile în sudoare pot crește pînă aproape de nivelul celor plasmaticice.

Picăturile de lichid secretate în lumenul glandular sînt pompate periodic spre suprafața tegumentului, ca urmare a activității celulelor contractile din structura ducturilor. Ejecția se produce simultan în cele mai multe arii tegumentare, un argument important în favoarea existenței unui control neural al sudorației. Rata de pompare ciclică are o frecvență variabilă între 1-2 contracții/minut — limita inferioară — și 16-20 contracții/minut — limita superioară, —, ciclurile avînd durată de cîteva minute, durata și frecvența contracțiilor reflectîndu-se în rata secreției sudorale. Acești parame-

tri reprezintă probabil oscilații și/sau ajustări prin mecanismele neurogene de control.

Reglarea secreției sudorale

Reglarea secreției sudorale este mai bine studiată la nivelul glandelor eccrine, a căror activitate este controlată prin mecanisme nervoase și umorale.

Controlul nervos al secreției sudorale eccrine

Controlul nervos al secreției sudorale eccrine implică circuite reflexe segmentare, având centrii în regiunea medulară și/sau circuite reflexe suprasegmentare, cu centrii supramedulari (12).

a. Circuitele reflexe segmentare

Circuitele reflexe segmentare sînt deservite de receptori, care fac parte din grupa exteroceptorilor și sînt comuni cu termoreceptorii (sudorația termoreglatoare), algoreceptorii (sudorația algogenă), presoreceptorii (sudorația de postură) sau chiar cu receptorii gustativi (sudorația gustativă). Căile aferente sînt reprezentate de fibre senzoriale și senzitive ale nervilor somatici și cranieni.

Centrii medulari sînt reprezentați de neuroni situați în coarnele intermediolaterale spinale din următoarele segmente (4):

— D_1 - D_4 din care pornesc fibre preganglionare ce fac sinapsă în ganglionul cervical superior (parțial și în cel mijlociu), de unde pleacă apoi fibrele postganglionare colinergice (o excepție de la regula generală, în ceea ce privește mediatorul), care iau calea nervului trigemen și a nervilor cervicali (C_2 - C_4), distribuindu-se tegumentului feței, capului, gîtului și toracelui superior (C_5 - C_6). Studii recente ale inervației glandelor sudoripare ale feței (secționarea nervilor V, VII, a

plexurilor perivascularare pericarotidiene) au confirmat originea simpatică a inervației vegetative, existența unei inervații duble (fibre simpatică care împrumută traectul nervului trigemen distal de ganglionul Gasser și fibre care însoțesc artera carotidă externă și ramurile sale), ceea ce face în cazul unei întreruperi sau insuficiențe a uneia să existe posibilitatea stimulării de către cealaltă sursă (17)

— D_4 - D_8 din care pleacă fibrele preganglionare care fac sinapsa în ganglionul cervical inferior, primul și al doilea ganglion toracic, de unde pleacă apoi fibrele postganglionare care inervează glandele eccrine ale membrilor superioare;

— D_5 - D_{12} , din care își au originea fibrele preganglionare care fac sinapsă în ganglionii toracici, de unde pleacă apoi fibrele postganglionare ce inervează glandele sudoripare ale trunchiului;

— D_{10} - L_3 , ale căror fibre preganglionare fac sinapsă în ganglionii lombari L_2 - L_4 și ale căror fibre postganglionare inervează glandele sudoripare de la nivelul tegumentelor membrilor inferioare.

Căile eferente aparțin sistemului nervos vegetativ simpatic și se distribuie glandelor sudoripare eccrine de la nivelul feței, trunchiului și membrilor. Aceste glande posedă o inervație bogată vegetativă exclusiv simpatică (38), denervarea simpatică determinînd dispariția completă a sudorației în regiunea denervată. Cu toate acestea comportamentul glandelor sudoripare la droguri este similar cu cel al structurilor inervate de parasimpatic (neinfluențate de epinefrină, stimulate de pilocarpină și paralizate de atropină), ceea ce a făcut să se concludă că, spre deosebire de celelalte fibre simpatică, cele care inervează glandele sudoripare constituie o excepție, fiind colinergice și eliberînd acetilcolină la nivelul terminațiilor fibrei postganglionare (4). Spre deosebire însă de alte structuri cu

inervație colinergică, glandele sudoripare nu se supun legii lui Cannon, în sensul că responsivitatea lor față de mediator nu crește după denervare. Inervația simpatică sudorală la om prezintă o distribuție oarecum metamerică, „dermatoamele simpatice” necoincizând însă cu dermatoamele sensibilității, fiind mult mai imprecis delimitate, având o formă neregulată, asimetrică și cu o mai mare suprapunere a inervației (fibre sosind de la cel puțin doi ganglioni, sau fibre postganglionare de la un singur neuron care fac sinapsă cu mai mulți neuroni și inervează deci mai multe dermatoame, ceea ce explică de ce secționarea a 1-2 rădăcini nervoase nu determină anhidroză în segmentul respectiv).

Cîteva glande, în special cele din regiunea palmară și plantară, posedă de asemenea și o inervație adrenergică (29), glandele răspunzînd într-o oarecare măsură și la stimuli adrenergici, probabil prin intermediul celulelor mioepiteliale sau prin creșterea permeabilității membranelor celulare (4).

b. Centrii supramedulare

Centrii supramedulare prezenți la diferite niveluri ale sistemului nervos central, controlează centrii medulari simpatici ai sudorației, exercitînd efecte activatoare sau inhibitoare (6) (42).

Centrii excitatori ai sudorației ar fi localizați în aria senzitivo-motorie, ariile limbice anterioare și infralimbice ale scoarței cerebrale, talamusul dorsal, hipotalamusul anterior și formațiunea laterală a mezencefalului, iar centrii inhibitori ar fi localizați în lobul frontal, hipocamp, nucleul caudat, lobul anterior al cerebelului și formațiunea reticulată ventro-mediană (42).

Hipersudorația poate fi produsă la om prin stimularea ariei precentrale inferioare, iar în aria 6 (Brodmann) ar exista chiar o reprezentare somatotopică a activității sudorale, alături

de cea vasomotorie și pilomotorie. De asemenea, în stadiul inițial al efortului fizic, sudorația este aparent declanșată de impulsuri pornind din cortexul motor, deoarece ea se produce înainte de supraîncălzirea organismului (24), moment în care devine predominantă influența hipotalamusului.

Intervenția cortexului și a formațiunilor implicate în stările afectivo-emoționale și în stresul emoțional (sistemul limbic) este de asemenea dovedită, în special în controlul secreției sudorale „emoționale”.

Nucleul strio-palidal, prin cele două componente ale sale (inhibitoare și excitatoare), este considerat ca un centru reglator atât al centrilor excitatori cit și al celor inhibitori ai sudorației, facilitînd descărcările unor centri sudorali excitatori și inhibînd descărcările pornite de la alți centri inhibitori.

Hipocampul ar fi un centru inhibitor al sudorației și, prin conexiunile sale importante cu corpii mamilari, ar face ca și aceștia să fie considerați ca centri sudorali inhibitori (6).

Hipotalamusul controlează activitatea centrilor reflecși medulari, în special pentru excitațiile termice, hipotalamusul anterior ar exercita efecte excitatorii asupra sudorației, fiind considerat de altfel centrul cu cea mai puternică influență excitatorie, în timp ce la nivelul hipotalamusului posterior ar exista un centru inhibitor. În general rolul hipotalamusului în secreția sudorală este foarte important și strîns legat de funcția de termoreglare. De altfel, acest fapt este atestat nu numai de multiple fapte experimentale ci și de interconexiunile anatomice directe ale hipotalamusului cu coarnele intermedio-laterale medulare. Într-adevăr, hipotalamusul este legat de coarnele intermediolaterale medulare prin două sisteme:

— tracturile hipotalamo-tegmentale neîncruciate, care trec prin substanța

cenușie reticulată a punții și bulbului, incluzând și fasciculul longitudinal Schütz (coboară la nucleul tegmental dorsal ipsilateral și la nucleii diverșilor nervi cranieni) și

— tracturile reticulo-spinale mediale și laterale, primele, avînd originea în nucleul tegmental dorsal și conținînd fibre încrucișate și directe, coboară în măduvă și fac sinapsă cu neuronii intermediolaterali și secunde, probabil încrucișate, pleacă din porțiunea medie pontină, medioventral de nucleul trigemenului motor și, după decusație, coboară medial față de rădăcina descendentă a trigemenului, ajungînd la nivelul bulbului, lateral de nucleul ambiguu și apoi în măduvă la neuronii intermediolaterali.

Patologia neurologică sugerează că în regiunea bulbară fibrele care inervează glandele sudoripare s-ar grupa după o anumită somatotopie, în sensul că cele corespunzînd extremității cefalice ar forma un fascicul distinct ipsilateral în porțiunea laterală bulbară, iar cele corespunzînd membrelor inferioare ar ocupa o poziție mai medială (6).

La nivelul talamusului dorsal ar exista un centru excitator al sudorației, iar la nivelul nucleului caudat ar exista neuroni cu efecte inhibitoare asupra sudorației.

La nivelul mezencefalului, mai exact în formațiunea reticulată laterală, s-a evidențiat existența unui centru excitator al sudorației, în timp ce în formațiunea reticulată ventromediană s-a identificat existența unui centru inhibitor destul de puternic, a cărui acțiune ar fi contracaraată numai de centrul excitator din hipotalamusul anterior. Lobul anterior al cerebelului ar exercita de asemenea efect inhibitor asupra secreției sudorale.

Căile ascendente centrale care leagă diferiții centri reglatori nu sînt bine individualizate, mai bine stabilite fiind căile descendente centrale: cortico-pontine, cortico-spinale, rubro-spinale și vestibulo-spinale.

Calea finală comună prin care se realizează controlul nervos al sudorației este constituită de neuronii simpatici din coarnele intermediolaterale medulare. La acest nivel descărcările neuronale sînt modulate de influențe centrale, dovadă fiind rezultatele care arată că în cazul secțiunilor medulare neuronii vegetativi medulari, eliberați de sub controlul centrilor superiori, își recîștigă după un timp variabil automatismul funcțional.

Numeroase cercetări au încercat să stabilească corelații între anumite tulburări ale secreției sudorale și lezarea preferențială a fibrelor nervoase (lezarea fibrelor preganglionare ar produce dereglarea reflexului de sudorație la stimuli calzi, iar lezarea fibrei postganglionare ar determina pierderea și a sudorației produse prin excitanți locali farmacodinamici) (3), dar rezultatele obținute nu sînt concludente.

Controlul umoral al secreției sudorale eccrine

Controlul umoral al secreției sudorale eccrine se realizează prin modificările temperaturii și presiunii osmotice ale sîngelui. Ambele categorii de modificări, dintre care temperatura sîngelui ar fi chiar mai importantă decît reglarea nervoasă (12), influențează receptori hipotalamici (termoreceptori și osmoreceptori centrali), care, prin centrul excitator din hipotalamusul anterior și centrul inhibitor al sudorației din hipotalamusul posterior, avînd drept căi descendente fasciculele hipotalamo-reticulare și reticulo-spinale, influențează centrul vegetativ medular.

Controlul activității secretorii a glandelor apocrine

Controlul activității secretorii a glandelor apocrine este mai puțin cunoscut din cauza dificultăților de studiu. Se

pare că aceste glande nu posedă o inervație vegetativă colinergică ca glandele eccrine, deoarece fibrele care le inervează nu conțin colinesterază și activitatea glandulară nu este paralizată de atropină. Intensificarea activității glandelor apocrine, ca urmare a stimulării adrenergice prin stresuri emoționale (frică, anxietate, activitate sexuală, stimuli algogeni etc.),

constituind așa numita sudorație „psihică”, a fost considerată ca o dovadă că secreția glandelor apocrine ar fi controlată de către fibre adrenergice. Mai probabilă apare însă ipoteza că activitatea acestor glande ar fi controlată de către catecolaminele circulante, a căror concentrație crește în condițiile în care este stimulată și secreția glandelor apocrine.

Fiziopatologia sudorației

Numeroase cauze — unele rămânând încă necunoscute — pot determina tulburarea secreției sudorale, fie în sensul creșterii ei — sindroamele de hiperhidroză —, fie în sensul scăderii ei — sindroamele de hipo- sau anhidroză —, după cum se poate ca secreția să fie normală, dar să existe tulburări ale eliminării secreției sudorale sau tulburări ale compoziției secreției sudorale.

I. Tulburările cantitative ale secreției sudorale

Tulburările cantitative ale secreției sudorale pot fi caracterizate prin hiperhidroze sau hipo- și anhidroze.

1. Sindroamele hiperhidrozice

Sindroamele hiperhidrozice (hipersudorația) constau într-o secreție exagerată de sudoare. Sindroamele hiperhidrozice generalizate se întâlnesc în cursul diferitelor boli acute (reumatism acut, febră tifoidă, pneumonie, gripă etc.), mai ales la începutul convalescenței, în cursul unor boli cronice (gută) și cașectizante (ftizia), în cursul unor boli nervoase (hemiplegie, tabes, vagotonie), la obezi, în intoxicații, stări febrile, de șoc. Sindroamele hiperhidrozice localizate (epihidroze) sînt datorate leziunilor nervoase centrale sau periferice și sînt localizate în special la palme și plante (hiperhidroza palmo-

plantară) și axile (hiperhidroza axilară).

Hipersudorația se întâlnește în multe sindroame sau afecțiuni, cele mai importante fiind următoarele (3) (4) (6) (23):

a) *Hiperhidroza esențială* este caracterizată prin sudorație excesivă a unor segmente ale corpului (cel mai adesea palmele, plantele și axilele) sau chiar a întregului corp, de etiologie necunoscută (26). Este considerată ca o trofonevroză sau ca o distonie neurovegetativă, care, în lipsa unei etiologii cunoscute, a fost atribuită de unii autori unor anomalii ale ariilor corticale care controlează sudorația sau unor anomalii anatomice, sau mai degrabă funcționale, ale fibrelor descendente din aceste arii (13) (20), fapt contestat însă de alți autori.

Mecanismul patogenetic al hiperhidrozei esențiale este însă cert corelat cu o hiperactivitate simpaticotonă, care determină intensificarea secreției sudorale. Datele mai recente (11) sugerează că în această tulburare generalizată a sistemului simpatic ar fi predominant implicate vasele capilare, ceea ce s-ar traduce clinic printr-o sudorație excesivă. În acest sens ar pleda și faptul că în lipsa unei etiopatogenii cunoscute, încercările terapeutice de blocare farmacologică a activității glandelor sudoripare cu α -simpaticolitice au rămas încă nesatisfăcătoare, simpatectomia regională fiind singura metodă eficientă (25).

Boala debutează în copilărie, deși este de obicei intensificată și agravată la pubertate, iar netratată persistă toată viața. Secreția sudorală este crescută în condiții de repaus psihofizic, nu este influențată de temperatura ridicată, dar este accentuată de frig și stările emoționale.

Nu s-au găsit modificări patologice ale constituenților sudorii, sau ale morfologiei glandelor sudoripare (4).

b) *Sindromul Frey* constă în hipersudorație însoțită de vasodilatație, cauzalgie, piloerecție și uneori hiperpigmentare în teritoriul inervat de nervul auriculotemporal (27), simptomele apărând în special în timpul masticației.

În explicarea etiopatogeniei sindromului, ipoteza avansată inițial a unei creșteri misdirectionale după o leziune sau secțiune a nervului începe să piardă terenul (3). Ulterior, s-au mai descris și alte sindroame înrudite cu sindromul Frey, caracterizate printr-o hipersudorație mai extinsă la întreaga hemifață, regiunea cervicală și/sau membrul superior.

c) *Hiperhidroza din epilepsie* este întâlnită în special în cadrul simptomatologiei crizelor din epilepsia vegetativă sau diencefalică. S-au descris și cazuri în care hiperhidroza localizată constituia un simptom al unei crize epileptice (criza vegetativă), sau al unei epilepsii generalizate. În alte cazuri hiperhidroza apărea ca echivalență epileptică sau preceda crizele jacksoniene motorii sau, în sfârșit, constituia singura manifestare de epilepsie, care persista uneori ca unic simptom timp îndelungat (3) (4).

d) *Hiperhidroza din pierderile de conștiință neepileptice* (sincopele vasovagale, sincopele de micțiune, coma hipoglicemică spontană sau indusă medicamentos, coma hipercapnică etc.) este destul de frecvent întâlnită și are intensități diferite de la minimă până la extremă.

e) *Hiperhidroza din cauzalgie* sau alte leziuni ale nervilor periferici (median, sciatic etc.), obișnuit de natură traumatică, este caracterizată prin faptul că în zona lezată, pe lângă hipersudorație (uneori excesivă), există hipoestezie parțială, iar subiectiv bolnavul acuză dureri intense de tip arsură sau înțepătură. S-a sugerat că un factor al cauzalgiei ar fi dezvoltarea la nivelul leziunii a unei sinapse între fibrele aferente somatice și cele eferente simpatice (23).

Rareori chiar simpla compresie asupra unui nerv periferic (coastă cervicală, osteom etc.) poate determina hipersudorație în regiunea corespunzătoare a membrului superior.

f) *Hiperhidroza din unele leziuni ale nervilor cranieni*, cum ar fi facialul (sindromul coardei timpanului) și trigemenul (sindromul auriculotemporal) este explicată printr-un mecanism de stimulare încrucișată între fibrele parasimpatice salivare și cele simpatice sudorale (12).

g) *Hiperhidroza din intoxicații cu heroină* (la copii imaturi născuți din mame toxicomane), compuși mercuriali, agenți colinergici, pilocarpină, anticolinesterazice (insectofungicide, pesticide), alcool (datorată probabil sevrajului) sau hiperhidroza din unele tratamente cu derivați ai acidului acetilsalicilic (antinevralgice, Fasconal, Chinaspin, Cafaspin, Sedergin etc.) sau ai acidului salicilic (Salicilamide, Saldoren, Antidoren etc.).

h) *Hiperhidroza din unele leziuni medulare* manifestate prin hemiplegii sau paraplegii constă în hipersudorație în teritoriul afectat (hemihiperhidroza); de asemenea în faza de automatism a sindromului de secțiune medulară apare o hiperhidroză în teritoriul sublezional. S-a observat o sudorație excesivă, localizată la umeri, brațe și torace și la pacienții cu scolioze grave,

dar nu s-a precizat dacă este consecința lezării măduvei spinării sau a fibrelor eferente simpatice preganglionare.

i) *Hiperhidroza din unele leziuni nervoase suprabulbare*, mai rar întâlnită, a fost descrisă în cazuri de infarcte ale cortexului insular cu hiperhidroză controlaterală (4), leziuni postencefalitice corticale, tumori ale ventriculului III sau ale ventriculilor laterali, tumorile de aripă mică sfenoidă (6) însoțite de hiperhidroză.

j) *Hiperhidroza din unele boli degenerative neurologice* (siringomielie, boala Parkinson — în special hiperhidroza feței — și distrofia miotonică Steinert). S-a observat de asemenea hiperhidroză localizată la față și la gât la pacienții cu boala Parkinson netratați, în timp ce după intervențiile neurochirurgicale talamice pentru tratamentul bolii Parkinson, distoniei, torticolisului se produce ptoză palpebrală, mioză și anhidroză de partea leziunii (4).

k) *Hiperhidroza din diferite afecțiuni cardiovasculare funcționale sau organice*: acrocianoză, acrodinie infantilă, migrenă, fistule arterio-venoase, arteriopatii periferice (în faza de vasoconstricție cu distrofie simpatică reflexă), sau cea din bolile cardiace congenitale, în care ar avea valoare de semnal al iminenței intrării în insuficiență cardiacă (4).

l) *Hiperhidroza din unele boli endocrine* (tirotoxicoză, diabet zaharat, hiperinsulinism etc.).

m) *Hiperhidroza din unele boli infecțioase* (bruceloză, tuberculoză, stări febrile infecțioase, tetanos, tifos exantematic etc.) este atribuită unei hiperfuncții simpatice (23).

n) *Hiperhidroza din unele displazii ectodermice* rare (angiomul sudoripar dureros, limfangiectazia gastro-enteropată) este localizată și însoțește alte simptome (1).

o) *Hiperhidroza din unele boli metabolice* (gută) sau cea din acrodinie este explicată printr-o hiperfuncție simpatică.

p) *Hiperhidroza din unele boli dermatologice*: infecții cutanate, micoze (pitiriazis versicolor, eritasma, epidermofitii), eczemă și pomfolix (dermatoză buloasă inflamatorie acută).

r) *Hiperhidroza din unele colagenoze* cum ar fi poliartrita reumatoidă constă în hipersecreție sudorală în vecinătatea articulațiilor afectate și este atribuită mononevritei.

s) *Hiperhidroza din unele boli maligne*: feocromocitom, metastaze, tumori hipotalamice (este probabil consecința descărcării unor cantități crescute de epinefrină).

ș) *Hiperhidroza din sindromul Riley-Day* (disautonomia familială), însoțește indiferența la durere, instabilitatea emoțională, hiposecreția lacrimală, ulcerele corneene, întârzierea mintală, hiposau hipertensiunea sistemică, ataxia, modificările EEG. Boala este probabil consecința unor leziuni la nivelul ganglionilor spinali, cordoanelor posterioare medulare și formațiunii reticulate din trunchiul cerebral.

t) *Hiperhidroza observată în unele stări dureroase intense* (șoc traumatic), transecțiuni medulare, stresuri emoționale, stările de rău astmatic, după intervenții chirurgicale pe regiunea parotidiană (explicată prin difuzia acetilcolinei eliberate prin hiperactivitatea nervilor glandei parotide) (23) sau după traumatisme cranio-cerebrale (3).

2. Sindroamele hipo- și anhidrozice

Sindroamele hipo- și anhidrozice pot fi localizate sau generalizate și însoțesc frecvent afecțiunile neurale organice centrale și periferice (3) (4) (23):

a) *Anhidroza congenitală*, datorată ageneziei congenitale a glandelor sudoripare (14), o boală transmisă dominant sau recesiv, este asociată cu aplazia glandelor sebacee și mucoase, hipotricoză și hipo- sau anodonție, sindrom complex cunoscut sub numele de Christ-Siemens-Touraine.

b) *Hipoanhidroza din boli ale sistemului nervos periferic* (nevrite, polinevrite, sindrom Guillain-Barré) interesează teritoriul nervului afectat, hiposudorația suprapunându-se zonei de hipoestezie și constituind un semn valoros în expertiza și prognosticul bolii, deoarece secvențial este secundară regenerării nervoase (3); uneori în zonele vecine se observă hipersudorație ca mecanism compensator.

c) *Anhidroza din sindromul indifferenței congenitale la durere* se însoțește și de alte reacții vegetative la incitații algogene (14).

d) *Anhidroza din lepra cutanată*, unul din semnele precoce utile pentru diagnostic (3), este explicată prin afectarea nervilor periferici (28).

e) *Anhidroza din unele boli endocrine* (diabet) este prezentă mai ales la nivelul membrelor inferioare și al trunchiului și este consecința neuropatiei diabetice.

f) *Anhidroza din amiloidoză și paraamiloidoză*, mielom multiplu sau leziunile musculare întinse este uneori expresia unei nevrite infraclinice.

g) *Anhidroza din leziunile medulare* (paraplegii, stadiul acut al sindromului de secțiune totală medulară etc.) prezentă la nivelul leziunii este datorată interesării coarnelor intermediolaterale, iar sublezional sudorația poate fi prezentă sau chiar exagerată (în cazuri de secțiune medulară parțială se produce numai o diminuare a sudorației) (6).

h) *Anhidroza din leziunile supramedulare*, cum ar fi sindroamele bulbare și pontine (infarct bulbar lateral, siringomieliile etc.) sau după intervenții pe talamus pentru sindroame extrapiramidale este explicată prin interesarea căilor vegetative descendente (4).

i) *Anhidroza din unele anomalii de dezvoltare ale sistemului nervos central* (anencefalie, encefalocel mare, hidrocefalie gravă internă sau externă)

este proporțională cu intensitatea leziunilor.

j) *Anhidroza din unele boli demielinizante ale sistemului nervos central*, cum ar fi scleroza multiplă, este parțială (în jumătatea inferioară a corpului) sau generalizată și proporțională cu gravitatea bolii, fiind consecința lezării fibrelor sudoromotorii descendente sau a centrilor supramedulari de către plăcile demielinizante.

k) *Anhidroza din hipotensiunea ortostatică esențială* (sindromul Shy-Drager), poate fi parțială sau totală și se datorează lezării (degenerescentei) coarnelor intermediolaterale medulare și, deci, abolirii reflexului secretor (și vasomotor care explică producerea hipotensiunii).

l) *Anhidroza din unele boli ale collagenului* (artrita reumatoidă, periarterita nodoasă sau sclerodermia) este datorată afectării glandelor sudoripare.

m) *Anhidroza din leziuni ale sistemului nervos vegetativ simpatic* (sindromul Claude Bernard-Horner) este localizată de obicei de partea leziunii (hemifacială), însoțește mioza, ptoza palpebrală și vasodilatația ipsilaterală a vaselor feței și este atribuită lezării căilor sau centrilor simpatici cervicali care asigură reflexul iridodilatator și secreția sudorală în hemifața respectivă.

n) *Anhidroza consecutivă administrării unor droguri*: ganglioplegice (derivații de hexametoniu), anticolinergice sau parasimpaticolitice (atropina, beladona), substanțe antiparkinsoniene, substanțe tranchilizante, α -blocați adrenergici (regitină, rezerpină, alcaloizi din secara cornută etc.)

o) *Anhidroza din sindromul Holmes-Adie*, de etiologie nedeterminată, cu debut brusc, este unilaterală și se însoțește de midriază, anizocorie, abolirea reflexului fotomotor, areflexie osteotendinoasă.

p) *Anhidroza după șocul caloric*, reproducă și experimental, situație în care eforturile mici determină supra-

încălzirea organismului cu apariția tulburărilor consecutive (uneori până la stări comatoase și confuzive).

r) *Anhidroza din unele afecțiuni dermatologice* cum ar fi: displazia ectodermică congenitală (putând fi generalizată, parțială sau în tablă de șah), eczemă, impetigo, lichen plan, psoriazis și în special diskuratoze difuze, este însoțită și de prurit și se datorează alterării glandelor sudoripare.

II. Tulburările eliminării sudorii

Tulburările eliminării sudorii sînt caracterizate prin faptul că secreția glandelor sudoripare este normală, dar eliminarea ei este deficitară din cauza blocării (obstruării) conductului glandular.

Obstruarea canalului glandelor ecrine, cunoscută în clinică sub denumirea de miliaria, se întîlnește în cursul evoluției bolilor febrile, după sudorații abundente, după expuneri îndelungate la temperaturi ridicate și după administrarea de droguri parasimpaticomimetice. În funcție de nivelul la care se produce, obstrucția poate avea 3 forme clinice:

— miliaria cristalină, caracterizată prin prezența la suprafața tegumentului a unor vezicule de mărimea gămăliei de ac, pline cu lichid clar, apos, apare în cazul expunerii la temperaturi ridicate, ca urmare a obstruării orificiului cutanat al ductului sudoripar din cauza umflării celulelor cornoase care înconjoară porul sudoripar, consecutiv eliminărilor crescute de sudoare. În mod compensator glandele sudoripare vecine intacte secretă în exces, astfel că tegumentul chiar în zonele afectate se menține umed;

— miliaria roșie, este un stadiu mai avansat în care, ca urmare a ruperii peretelui ductului sudoripar, se formează vezicule intraepidermice înconjurate de o zonă eritematoasă, deoarece lichidul sudoral provoacă o

reacție inflamatorie chimică pericanaliculă; clinic miliaria roșie se manifestă printr-o erupție papuloasă, în centrul fiecărei papule existînd un pseudochist;

— miliaria profundă este consecința obstrucției ductului sudoripar în profunzime, la nivelul joncțiunii dermo-epidermice și se manifestă prin prezența unor vezicule subepidermice nepruriginoase.

III. Tulburările calitative ale secreției sudorale

Tulburările calitative ale secreției sudorale sînt caracterizate prin modificări ale compoziției secreției sudorale, cele mai cunoscute fiind (32 bis):

a) *Bromhidroza* (osmhidroza) caracterizată printr-o hipersecreție ecocrină (hiperhidroză) și apocrină fetidă, predominant axilar, genital, palmar și plantar. Mirosul neplăcut al sudorii este rezultatul mai multor factori: hiperhidroza, secreția sebacee, descompunerea celulelor keratinizate, modificări produse de fungi și/sau bacterii cu eliberarea de acizi grași volatili, eliminarea prin sudoare a unor esențe volatile de origine alimentară sau medicamentoasă.

b) *Hematohidroza* se evidențiază printr-un amestec al sudorii cu sînge, sindromul fiind datorat unei hemoragii a glandelor sudoripare, rezultat al unei stări nevrotice sau al unor infecții.

c) *Cromhidroza* se manifestă printr-o colorație spontană anormală a sudorii (cea mai frecventă fiind culoarea galbenă, dar și brună, cenușie, albastră și chiar neagră). Culoarea anormală apare cu precădere vara și se datorează concentrației crescute de lipofuscină în secreția glandelor apocrine, produsă sub influența factorilor psihoemoționali intensi (bucurie, teamă, supărare etc.).

Alteori colorația sudorii este normală când ajunge pe tegument, colorația anormală apărând ca urmare a oxidării în contactul cu aerul a unui cromogen prezent în sudoare (în cazul colorației albastre piocianina, în cazul colorației roșii — mai frecventă în axile — ca rezultat al bacteriilor sau micozelor cromogene — *legothrix*).

d) *Mucoviscidoza* este caracterizată prin alterarea echilibrului dintre componentele normale ale sudorii, în special datorită eliminărilor crescute de clorură de sodiu, care depășesc 70—80 mEq/l. Eliminările crescute de clorură de sodiu (concomitent și prin salivă și unghii), dacă nu sînt compensate, determină tulburări mergînd pînă la tulburări neuropsihice intense.

e) *Odorul schizofrenicilor* este datorat prezenței în sudoare a acidului metilhexonic (trans-3, metil-3-hexonic).

f) *Concentrația de aminoacizi* este în general crescută în sudoarea bolnavilor cu degenerescență hepatolenticulară, datorită în special creșterii concentrației prolinei și citrulinei, care de altfel se elimină și prin urină în cantități crescute.

g) *Modificări calitative ale sudorii pot fi datorate și unor intoxicații* cu substanțe medicamentoase (Fenobarbital, Veronal, Noxiron, Metadonă, dihidrocodeină, mepromazină, meprobamat, metilbromatropină, antalcool, Atebrină, Dobriden, Tofranil etc.), care, eliminîndu-se în cantități crescute prin sudoare, produc necroza glandei și a țesutului adiacent, determinînd în final o dermatită erup-tivă cu distrugerea glandelor și anhidroză.

Tubul digestiv reprezintă o cale importantă de excreție pentru anumiți constituenți. În tubul digestiv se secretă zilnic de către diversele glande digestive, peste 8 litri de sucuri (salivă, suc gastric, suc pancreatic, bilă, secreții intestinale), în care, în afară de apă și electroliți, se găsesc enzimele digestive și o serie variată de alte substanțe. Dar atât apa cât și electroliții sînt reabsorbiți aproape în totalitate și de aceea în condiții fiziologice tubul digestiv nu reprezintă o cale de eliminare a lichidelor electrolitice din organism. În schimb, în condiții patologice în care reabsorbția acestor lichide este tulburată, se pot produce grave alterări ale echilibrului hidro-electrolitic și acido-bazic (a se vedea „Funcțiile renale în menținerea homeostaziei volumului și osmolalității lichidelor organismului” și „Funcțiile renale în menținerea homeostaziei acido-bazice”). Tubul digestiv reprezintă calea fiziologică principală de excreție a pigmentilor biliari, rezultați prin catabolismul hemoproteinelor și, într-o mai mică măs-

sură, a sărurilor biliare și a colesterolului, care se elimină prin bilă și sînt parțial (colesterol) sau aproape total (sărurile biliare) reabsorbiți. Alterarea procesului complex de excreție a pigmentilor biliari cu acumularea lor consecutivă în organism determină sindromul icteric.

Prin secrețiile digestive se mai elimină din organism și anumite substanțe străine nemetabolizabile (toxice sau netoxice), introduse în scop diagnostic sau terapeutic, sau produse ca urmare a unor tulburări metabolice. Această funcție importantă pentru protecția organismului se alterează în diverse stări patologice, în care rinichii insuficienți nu mai pot realiza epurarea organismului de anumiți produși de catabolism. Astfel, în stările uremice se produce eliminarea vicariantă în tubul digestiv a ureei și a altor produși de catabolism, mecanism compensator care nu poate înlocui funcția renală deficitară, în schimb, provoacă alterări digestive funcționale și chiar structurale (a se vedea „Insuficiența renală cronică”).

Excreția salivară

Saliva, produsul activității glandelor salivare mari (parotide, submaxilare și sublinguale) și a numeroaselor glande mici care tapetează mucoasa bucală, se secretă zilnic în cantitate de 1 000—1 500 ml (aproximativ 1 ml/min), cu un maximum secretor

în timpul meselor și cu o rată redusă interaprandial, chiar în timpul somnului (sub 0,25 ml/min). Considerată inițial ca rezultat al filtrării plasmatică similar procesului formării urinei, producerea salivei este un proces activ de secreție, care se realizează cu consum

energetic și de O_2 , secreția anumitor constituenți efectuându-se contra unor gradienti de concentrație. Studiile experimentale au precizat că saliva este rezultatul atât al secreției celulelor acinare ale glandelor salivare, cât și al activității celulelor ducturilor interlobulare. Prin tehnica ingestiei rapide a unor constituenți salivari marcați izotopic în artera principală a unei glande salivare și cronometrarea momentului apariției lor în salivă, s-a stabilit pentru parotida de cîine că apa apare prima, fiind transportată prin peretele ductal la un sediu mai distal comparativ cu alți constituenți. Concomitent cu apa apare în salivă și HCO_3^- și apoi Cl^- și Br^- , care intră în salivă la nivelul ducturilor mai mici, apoi Na^+ , K^+ , I^- și ureea, dar nu și cei 4 aminoacizi care au fost injectați (valina, metionina, izoleucina și tirozina). Anionii sînt adăugați în salivă la un sediu mai distal comparativ cu cationii, ca urmare a unor schimburi ionice.

Saliva mixtă, produsă prin amestecul secreției glandelor salivare mari și mici, conține 99,5% apă și 0,5% substanțe solide, fiind hipotonă față de plasmă (1 002—1 012), dar cu o tonicitate variabilă în funcție de starea de hidratare a organismului. Dintre anionii prezenți în salivă menționăm HCO_3^- , provenit atât din metabolismul glandular cât și din plasmă, secretat în condiții de hipersecreție în cantități de 5—10 mEq/l, și care crește, concomitent cu rata secreției, ajungînd la om pînă la 60 mEq/l. Creșterea secreției HCO_3^- în salivă se face concomitent cu scăderea secreției Cl^- , astfel încît suma anionilor nu se modifică. Fosfatul se află în salivă în cantitate de două ori mai mare decît în plasmă și este relativ independent față de rata de secreție, Cl^- se secretă în cantități inferioare celor plasmatică (5—70

mEq/l) și crește cu rata secreției, Br^- și Fl^- se secretă activ în salivă, unde au concentrații superioare celor plasmatică. Dintre cationi cel mai important este Na^+ , a cărui concentrație salivară depinde de rata secreției, fiind sub 5 mEq/l la rate secretorii scăzute și ajungînd la peste 100 mEq/l la rate mari. Concentrația salivară a K^+ depășește pe cea plasmatică (8—20 mEq/l,) iar cea a Ca^{2+} este de 3—4 mEq/l la rate ridicate de secreție. Dintre constituenții organici ai salivei menționăm în special proteinele (amilaza, lizozimul, substanțele de grup sanguin), ureea, creatinina, aminoacizii, amoniacul, acidul uric etc.

Prin salivă se excretă și numeroase substanțe organice sau anorganice. Astfel mercurul, clorura de potasiu și sărurile de plumb introduse în organism se elimină parțial prin salivă, excreția salivară de Hg determinînd inflamații grave ale mucoasei bucale, iar în intoxicațiile cu plumb, sulfura de plumb, depusă la nivelul gingiilor, formînd un lizereu albăstrui caracteristic. Tot prin salivă se elimină și iod și, cu toate că în plasmă există doar cantități minime de iod, celulele tubilor glandelor salivare pot acumula și secreta acest ion pînă la concentrații de 10 ori superioare celor plasmatică. Prin salivă se elimină parțial și unele medicamente și anume: alcaloizi (morfina), antibiotice (penicilina, streptomycina și aureomicina etc.). La pacienții cu nefrite cronice și insuficiență renală prin salivă se elimină cantități mai mari de uree, în schimb, la pacienții cu diabet și hiperglicemie glucoza este absentă din salivă. În sfîrșit, prin salivă se mai excretă și virusurile rabiei, poliomielitei, parotiditei epidemice etc., explicînd posibilitatea transmiterii acestor boli extrem de grave prin saliva infectată.

Excreția biliară

Bila — produsul de secreție al celulelor hepatice — se produce continuu și în perioadele interprandiale se acumulează și se concentrează în vezicula biliară, de unde se excretă în timpul digestiei în duoden. Secretată în cantități de aproximativ 500 ml/zi, bila conține 97% apă și o serie de constituenți organici printre care: săruri biliare (0,7%), pigmenți biliari (0,2%), colesterol (0,06%), acizi grași (0,15%), lecitină (0,1%), precum și săruri minerale (0,7%). Dintre acești constituenți unii sunt reabsorbiți din intestin și apoi sunt din nou secretați prin bilă în cadrul unui circuit hepato-entero-hepatic, exemplul cel mai semnificativ este cel al sărurilor de Na^+ și K^+ ale acizilor biliari (colic și chenodeoxicolic conjugați cu glicocolul și taurina), care dețin roluri fundamentale în digestia și absorbția lipidelor și care sunt reabsorbiți din intestin în proporție de 90–95%. Restul de 5% neabsorbit este transformat sub acțiunea florei bacteriene din intestin în acizii deoxicolic și, respectiv, litocolic, primul reabsorbându-se și reintrând în circuit și secundul fiind eliminat prin scaun; de asemenea colesterolul eliminat prin bilă în intestin este parțial reabsorbit și parțial catabolizat în colon sub acțiunea bacteriilor în coprostanol și alți steroizi neutri sau acizi, care se elimină în scaun. În schimb, pigmenții biliari, produșii de catabolism ai hemoglobinei și ai altor pigmenți heminici, se excretă prin bilă în intestin și nu se mai reabsorb.

Bila reprezintă și calea de excreție a unor substanțe străine organismului administrate în scop diagnostic (BSP, roz Bengal, verde de indocianină, substanțe iodate de contrast etc.), precum și a unor droguri. Excreția acestor substanțe în bilă se realizează prin mecanisme active contra unui gradient de concentrație și este

limitată de Tm. Se pare că există 3 sisteme transportoare și anume: pentru acizii organici (PAH, BSP, penicilină, clorotiazidă), pentru baze (anionii sărurilor cuaternare de amoniu) și pentru substanțele neionizate (glucozizii cardiotonici). Prin secreție biliară și concentrare colecistică unele medicamente pot ajunge în bilă la concentrații de 50 de ori superioare celor plasmatice. Unele droguri intră de altfel în circuitul entero-hepatic, de pildă glucozizii cardiotonici, ceea ce explică durata lor îndelungată de acțiune și creșterea toxicității lor în cazul obstrucției biliare.

Excreția pigmentilor biliari

Dintre cataboliții fiziologici care se excretă prin bilă cei mai importanți sunt pigmenții biliari, reprezentanți la om în special de bilirubină, produs final al catabolismului hemului. Având o structură tetrapirolică, cu două lanțuri laterale de acid propionic, bilirubina ar trebui să fie hidrosolubilă, dar din cauză că are $\text{pK} = 7,95$ ea este doar foarte puțin solubilă, în apă, în schimb, este liposolubilă. Ca urmare a acestor proprietăți fizico-chimice, bilirubina trebuie să fie transportată în plasmă legată de albumine, ceea ce împiedică eliminarea ei pe cale renală și este epurată din circulație de către ficat, după ce, introdusă în hepatocit de către un sistem de „cărăuși” este transformată în derivați mai polari, hidrosolubili, care pot fi excretați în bilă. Obişnuit produșii conjugați ai bilirubinei sunt aproape complet eliminați prin bilă, astfel că din cantitatea totală de bilirubină prezentă în plasmă (0,3–1 mg/100 ml) 97% este reprezentată de bilirubina neconjugată.

Excreția biliară a bilirubinei este un proces extrem de complex, căruia

i se pot descrie 7 etape, unele implicând activitatea unor „cărăuși” sau enzime specifice (fig. 80).

Formarea bilirubinei (250—300 mg/zi) constă din catabolismul în mai multe etape a inelului protoporfirinic al

și are origine hepatică și de aceea s-a sugerat că ar proveni din catabolismul hemproteinelor hepatice (citocromii P-450 și b_5). Dar catabolismul acestor hemproteine nu este modificat de fenobarbital și este mult

prea lent ca să poată explica componenta inițială a piscului precoce, iar ciclohexamida și ligatura canalului biliar stimulează această componentă hepatică, dar scad sinteza și catabolismul citocromilor hepatici P-450 și b_5 . De aceea, pare puțin probabil ca acești citocromi microsomiali hepatici să fie sursa componentei hepatice a piscului precoce. Cea de a doua componentă a piscului precoce este legată de sinteza hemului în măduva osoasă, provenind din distrugerea sau din fragmentarea rapidă a reticulocitelor imature, din catabolizarea hemului sinte-

tizat în exces față de globină, sau din materialul nuclear expulzat de eritroblaști în cursul maturării lor. Cercetări mai recente demonstrează că sursa majoră a celei de a doua componente a piscului precoce este eritropoieza inefficientă.

Piscul tardiv (catabolic), care asigură 80% din producția de bilirubină, atinge la om un maximum la 100—140 zile de la incorporarea izotopului și este rezultatul catabolizării hemului eritrocitelor senescente sechestrate și apoi distruse la sfârșitul duratei fiziologice a vieții lor în celulele sistemului reticulohistiocitar din splină, măduva hematogenă și ficat. Nu s-a precizat încă modul de recunoaștere de către macrofage a eritrocitelor senescente, probabil că identificarea se bazează pe apariția unor modificări structurale ale membranei eritroci-

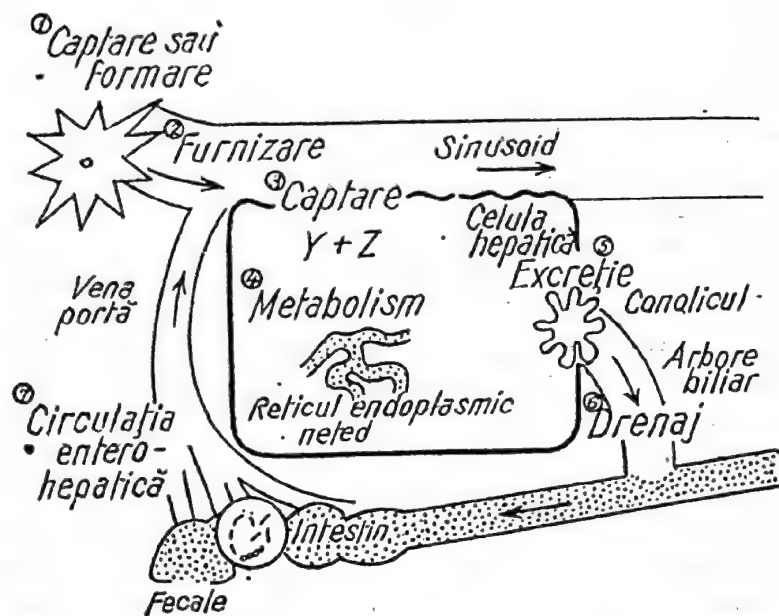


Fig. 80 — Circuitul metabolic al pigmentilor biliari (după Anderson K.E. și Javit N.B. 1974)

hemului, dintr-un mol de hem rezultând un mol de fier feric, CO și bilirubină. Prin administrarea de precursori metabolici marcați ai hemului (2^{14}C -glicină, 15N -glicină, 3H -acid- δ -aminolevulinic) s-a precizat că, după incorporarea izotopului în hem, acesta apare în bilirubina biliară și apoi în stercobilina fecală și în CO expirat. Aceste studii au demonstrat că pigmentii biliari prezintă două piscuri separate de activitate specifică a bilirubinei și CO marcate izotopic: unul precoce și celălalt tardiv, cu intensități și origini diferite. Piscul precoce („șunt”), răspunzător pentru 10—20% din bilirubina formată, apare la 3—5 zile după administrarea glicinei marcate. Cercetări experimentale mai amănunțite, efectuate cu acid δ -aminolevulinic marcat, au precizat că, la rândul său, piscul precoce este format din două componente: prima mai redusă cantitativ, atinge un maximum după două ore

tare sau ale sarcinii sale electrice (34).

În interfaza dintre cele două piscuri, bilirubina sau CO conțin relativ puțin din izotopul administrat, provenit din catabolismul hemoproteinelor celulare și din distrugerea unui mic număr de eritrocite marcate.

Catabolizarea hemului hemoglobinei prezente în plasmă în cazul hemolizelor intravasculare se realizează la nivelul celulelor epiteliale ale tubilor renali și al hepatocitelor, iar în cazul extravazărilor sanguine tisulare (hematom subcutanat) acest rol îl îndeplinesc macrofagele tisulare și cele migrate.

Conversia hemului în bilirubină (în urma căruia dintr-un gram de Hb rezultă 34 mg de bilirubină) este un proces enzimatic complex care se desfășoară în cel puțin două etape succesive:

— deschiderea inelului porfirinic al hemului la nivelul punții α -metin (între ciclurile I și II) de către hemoxigenaza microzomială (având drept cofactori NADPH și O_2), cu formarea unei molecule de oxid de carbon (CO), fier și biliverdină (coleglobină); în cadrul lanțului de transport electronic participă și citocromul P-450 și NADPH-citocrom-C-reductaza, iar oxigenul molecular este incorporat în bilirubină;

— hidrogenarea biliverdinei în bilirubină sub acțiunea biliverdinreductazei citosolice (enzimă NADPH-dependentă), prezentă în cantități abundente în splină, ficat, măduvă, osoasă, rinichi și creier (31), precum și în macrofagele tisulare și mobile expuse în prealabil la substraturi hemice.

Factorul limitant în catabolismul hemului este reprezentat de nivelul substratului de acțiune al hemoxigenazei și, în mai mică măsură, de alți factori, cum ar fi: vîrsta (la nou-născut activitatea hemoxigenazei fiind de două ori mai intensă decît la adult), unii hormoni (glucagon, epinefrină și mediatorul

lor celular — cAMP, ce intensifică activitatea hemoxigenazei hepatice), unele droguri (fenobarbital, difenilhidantoina care stimulează catabolismul hemic) (19).

Creșterea cantitativă a hemului stimulează activitatea hemoxigenazei probabil prin inducție enzimatică, mecanism adaptativ care permite catabolizarea eficientă a unor mari cantități de hemoglobină în anumite stări patologice (hemolize, hemoragii). De exemplu în hemoglobinurii o parte din hemoglobina filtrată se reabsoarbe în tubii proximali, inducînd activitatea hemoxigenazei din aceste celule și permițînd transformarea hemului în bilirubină. Fagocitarea eritrocitelor de către macrofagele peritoneale mărește de 5—10 ori activitatea hemoxigenazei și ca urmare în aceste celule se formează bilirubină. În ficat eritrocitele lezate fizic, chimic sau imunologic sînt degradate de către celulele Kupffer, în timp ce hemoglobina plasmatică este captată și catabolizată exclusiv de către hepatocite. În sfîrșit, după hemoragii subarahnoidiene hemoglobina din l.c.r. este transformată în bilirubină de către hemoxigenaza indusă de substrat din plexurile arahnoidice și corioide.

Hemoxigenaza catabolizează numai hemul (feroporfirine) nu și porfirinele și de aceea în porfirii, un defect în sinteza hemului asociat cu porfirină crescută, excreția bilirubinei este normală, iar în anemia hemolitică catabolismul crescut al hemoglobinei determină creșterea pigmentului biliar, dar cu formare normală de porfirină.

Transportul plasmatic al bilirubinei neconjugate se face sub forma unui complex cu albuminele, deoarece bilirubina eliberată de fagocite este insolubilă în plasmă. Combinarea bilirubinei cu albuminele se face aproape instantaneu, un mol de albumină umană legînd cel puțin doi moli de bilirubină. Complexul albumină-bilirubină, denumit clasic impropriu bili-

rubină liberă, bilirubină indirectă sau prehepatică (corect bilirubină neconjugată), este liposolubil și de aceea nu poate traversa filtrul renal. Deoarece complexul albumină-bilirubină nu poate străbate membranele celulare, pigmentul biliar nu se poate acumula în celule în concentrații periculoase.

Creșterea concentrației plasmatice a bilirubinei neconjugate, prin mecanisme variate și încă insuficient cunoscute, are loc în diverse condiții patologice, printre care: deficitul caloric, infecții, intervenții chirurgicale, administrarea de substanțe iodate pentru colecistografie, efort, ingestia de alcool, contraceptive, precum și în timpul sarcinii. În schimb, concentrația plasmatică a bilirubinei neconjugate diminuează după exsanguinotransfuzii, plasmafereze, iradierea pielii cu lumină albastră și administrarea de corticoizi. Unele droguri stimulează înlăturarea din plasmă a bilirubinei neconjugate (fenobarbital, DDT etc.), în timp ce altele (sulfamidele, tiroxina etc.) și alți anioni organici (acizii grași poate și acetilsalicilatul), intrând în competiție pentru situsurile de legare ale albuminei cu bilirubina neconjugată, stimulează desfacerea complexului albumină-bilirubină, permițând acumularea rapidă a bilirubinei în țesuturi. Asemenea situații au o importanță deosebită în special la nou-născuți la care, atunci când concentrația bilirubinei neconjugate a atins capacitatea maximă de legare plasmatică (20–25 mg/100 ml), o mică reducere a acestei capacități poate provoca transferul bilirubinei din plasmă în creier cu consecințe dezastruoase (encefalopatia bilirubinică).

Captarea hepatică a bilirubinei neconjugate este un proces complex. Bilirubina neconjugată ajunge cu singele arterei hepatice și al venei porte (care asigură 1/3 și, respectiv, 2/3 din debitul sanguin al ficatului) în sinusoidale, de unde este captată de hepatocite. Endoteliul sinusoidelor per-

mite trecerea liberă a albuminelor și a anionilor legați de ele în spațiile Disse, unde majoritatea anionilor, după ce sînt desprinși de albumine, intră în celula hepatică (31), de unde după conjugare sînt eliminați prin bilă. Parte din bilirubină (aproximativ 1/4 din cantitatea captată) revine în plasmă din sinusoidale, astfel încît *clearance*-ul hepatic este rezultatul diferenței dintre cantitatea captată și cea care a retrodifuzat în plasmă.

În stări patologice există și alte căi de eliminare a bilirubinei; de exemplu la cei cu hiperbilirubinemie neconjugată prelungită prin deficit de glucuroniltransferază, bilirubinemia totală se menține staționară, deoarece bilirubina se pierde în tubul digestiv (cu proteine plasmatice sau celule descuamate ale mucoasei), se oxidează cutanat prin lumină și se elimină urinar și biliar sub forma unor cataboliți incolori. Nu s-a stabilit dacă aceste căi extrahepatice participă și în cadrul metabolismului normal al bilirubinei.

Transferul bilirubinei din plasmă în hepatocit este un proces relativ selectiv, deoarece există o competiție între bilirubină și o serie de alți anioni organici (BSP, verde de indocianină, substanțe iodate pentru colecistografie, droguri și metaboliți, porfirine, acizi grași etc.), pentru un sistem transportor comun, existent la suprafața sinusoidală a membranei hepatocitului. Natura acestui proces de transfer selectiv este încă în studiu, dar se pare că procesul nu se realizează cu consum energetic, deoarece *in vitro* diverse toxice metabolice nu influențează captarea hepatică a bilirubinei și a altor anioni organici. Selectivitatea întregului proces de captare este reglată probabil de procesele de legare a bilirubinei și a altor anioni organici de anumite proteine intrahepatocitare, precum și de biotransfor-

mărire ulterioare și/sau excreția biliară. Odată pătrunsă în hepatocit, grație sistemului transportor membranar, bilirubina se echilibrează pasiv, distribuindu-se inegal între diferitele subfracții celulare (66—70% în citosol, 13—35% în microsomi, 5—10% în lisosomi, mitocondrii și fracțiile membranei nucleare).

Bilirubina și alți anioni organici se fixează în citoplasmă în special pe anumite proteine termolabile: ligandina (proteina Y) și proteina Z, actualmente purificate și parțial caracterizate.

Ligandina este o proteină bazică, cu greutate moleculară 44 000—48 000, constituită din două subunități legate printr-o punte disulfidică, prezentă selectiv în ficat (hepatocite), rinichi (celulele tubilor proximali) și mucoasa intestinului subțire, constituind 5%, 2% și, respectiv, 2% din totalul proteinelor citoplasmice ale acestor țesuturi. În ficatul mamiferelor ligandina este proteina cu cea mai mare afinitate pentru bilirubină și alți anioni organici, reglând fluxul net al acestor constituenți între plasmă și hepatocit. Ligandina, care are o durată de înjumătățire de aproximativ două zile, poate fi indusă de o serie de droguri și substanțe chimice care stimulează proliferarea reticulului endoplasmic hepatic și este stabilizată în lipsa hormonilor tiroidieni. Ligandina acționează ca o proteină de depozit, care servește la solubilizarea și limitarea retrodifuziunii anionilor organici, pătrunși în hepatocit, ca

$\text{Glucoză-1-fosfat} + \text{UTP} \rightarrow \text{UDP} - \text{glucoză (UDPG)} + \text{pirofosfat}$

$\text{UDPG} + 2 \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{UDPGA (acid uridindifosfogluconic)} + 2 \text{NADH} + 2 \text{H}^+$

urmare a activității sistemului transportor membranar.

$\text{Bilirubină} + 2 \text{UDPGA} \xrightarrow{\text{BGT}} \text{bilirubindigluconid} + 2 \text{ADP}$

Proteina Z este o proteină acidă, cu greutate moleculară 12 000, prezentă în numeroase țesuturi (miocard, țesut adipos, rinichi, mușchi striat, mucoasă intestinală, ficat etc.), cu o afinitate

ridicată pentru anionii acizilor grași și o afinitate mai redusă pentru bilirubină, pe care o fixează numai după saturarea ligandinei. Diversele droguri care produc inducția ligandinei din ficat nu influențează și concentrația proteinei Z și de aceea se admite în general că această proteină ar avea importanță secundară în transportul bilirubinei, rolul său principal fiind în special în transportul acizilor grași.

Deficitul acestor două proteine hepatice poate fi cauza hiperbilirubinemiei neconjugate, prezentă la nou-născuți normali, sindromul Gilbert, boala hemolitică, inaniție, precum și după administrarea de agenți colecistografici și acid flavispidic, iar efectul favorabil al fenobarbitalului și al altor droguri în aceste condiții patologice se datorează complet sau parțial inducției ligandinei.

Conjugarea hepatică a bilirubinei are loc în interiorul hepatocitului, în special în reticulul endoplasmic neted (9). Bilirubina este conjugată, sub acțiunea UDP-glucuroniltransferazei microsomiale, cu o moleculă de acid glucuronic, formând bilirubindigluconidul (monogluconidul, pigmentul I), sau cu două molecule formând digluconidul (pigmentul II).

Reacția constă în formarea unei legături ester între grupările propionil ale bilirubinei și acidul glucuronic furnizat de acidul uridindifosfogluconic (UDPGA).

În citosol:

În fracțiunea microsomială, sub acțiunea bilirubin-UDPGA-transferazei

Aproximativ 80% din bilirubină este conjugată cu acid glucuronic, 10% este combinată cu sulfat formând bilirubinsulfat, iar restul este conjugat cu diverse alte substanțe

(glucoză, xiloză, dizaharide etc.), sub aceste diverse forme fiind secretată în bilă. O mică parte din bilirubina conjugată ajunge în plasmă, direct prin reflux în sinusoidale hepatice, sau indirect consecutiv resorbției din canaliculele biliare sau din limfatice.

Bilirubina rămasă neconjugată este transportată în bilă sub forma unui complex hidrosolubil cu substanțe polare solubile, posibil sub forma unor miceli mixte, putând fi eliminată prin filtrul renal (fapt evident în icterele hepatocelulare și obstructive când prezența sa în urină este crescută).

Excreția bilirubinei conjugate de la nivelul reticulului endoplasmic în canaliculele biliare are loc prin mai multe etape, care nu implică nici un organit celular specific. Procesul excreției hepatice de bilirubină are la bază un mecanism de transport activ, energodependent, saturabil și competitiv (pentru bilirubină, BSP, verde de indocianină, roșu Bengal, substanțe iodate utilizate în colecistografie) (34).

Cercetările experimentale au evidențiat existența unei rezerve funcționale mari pentru excreția biliară a bilirubinei (la șobolani rezerva este de 30 de ori superioară excreției normale). Acest fapt explică constatarea că la pacienții cu hemoliză și hepatopatii manifeste există hiperbilirubinemie conjugată marcată și bilirubinurie, în timp ce la cei cu hemoliză dar cu funcții hepatice normale există doar o ușoară hiperbilirubinemie neconjugată. Estrogenii, contraceptivele orale și antigenii alterează funcția excretorie a ficatului și produc o hiperbilirubinemie neconjugată la cei cu scăderi ale rezervei funcționale excretorie consecutive unor boli coexistente.

Excreția bilirubinei conjugate prin bilă se face prin mecanisme diferite de cele care realizează excreția sărurilor biliare, dovadă fiind faptul că la pacienții cu sindrom Dubin-Johnson sărurile biliare se excretă normal în

bilă, în timp ce bilirubina și alți anioni organici se excretă cu dificultate.

Bilirubina se află în bilă în concentrații de peste 100 de ori mai mari decât cele plasmatice, valoarea T_m stabilită experimental fiind de 80–90 $\mu\text{g}/\text{min}/100\text{ g}$ țesut la șobolan, 47 μg la oaie și 17–24 μg la maimuță (31).

Drenajul bilirubinei conjugate prin sistemul biliar odată cu secreția biliară, constă în străbaterea succesivă a canaliculelor biliare, ducturilor biliare intralobulare, ducturilor biliare interlobulare (portale) și ducturilor biliare intrahepatice, pentru a ajunge în final în ducturile biliare extrahepatice.

În perioadele interdigestive bila este stocată în vezicula biliară, unde starea polară a produșilor conjugati permite numai o reabsorbție minimă a pigmentilor (15), fenomen mai marcat însă pentru apă și electroliți. De aceea bila veziculară este mai concentrată comparativ cu cea hepatică.

În timpul alimentării, sub influența colecistokininei, se produce contracția vezicii biliare și relaxarea sfincterului Oddi cu trecerea bilei în duoden.

Catabolismul intestinal al bilirubinei conjugate se realizează sub acțiunea în special a enzimelor bacteriilor intestinale anaerobe (*Clostridium*, *Bacteroides* și *Escherichia coli*) și constă într-o serie de transformări și anume:

a) Hidroliza glucuronaților de bilirubină cu eliberarea pigmentului neconjugat, proces ce se desfășoară la un pH alcalin, sub acțiunea β -glucuronidazei provenită din celulele hepatice, epitelile intestinale și bacteriile intestinale (2).

b). Reducerea bilirubinei sub acțiunea dehidrogenazelor bacteriilor anaerobe intestinale (*Bacteroides*, *Clostridium* și streptococi) într-un grup de 3 produși tetrapirolici incolori, denumiți în general „urobilinogeni” și anume d-urobilinogen, mezobilirubino-

gen și stercobilinogen, care dau cu reactivul Ehrlich o colorație roșie închisă, a cărei intensitate este proporțională cu cantitatea de urobilinogeni. Originea bacteriană a acțiunii reductoare exercitată asupra bilirubinei este demonstrată de absența urobilinogenilor la nou-născuți (30) și la șobolanii cu intestinul steril (31). Procesul constă într-o serie de hidrogenări succesive, inițial a resturilor vinil, apoi a punților metin și a dublelor legături ale inelului pirolic.

Urobilinogenii hidrolizați la formele lor neconjugate sînt apoi în parte eliminați în scaun și, sub acțiunea florei colice sau prin expunere la aer, se oxidează în urobilină (stercobilină), iar în parte sînt reabsorbiți și prin circulația portală ajung la ficat, de unde apoi sînt eliminați aproape în totalitate prin bilă (95—97%), realizînd un circuit enterohepatic. O mică parte din urobilinogenii reabsorbiți (2—5%) se elimină prin urină (4 mg/24 ore) și în contact cu aerul se oxidează în urobilină.

c) Oxidarea sub acțiunea florei intestinale a aproximativ 50% din totalul bilirubinei excretate în intestin, în alți produși în afara urobilinogenilor ce nu reacționează cu reactivul Ehrlich. Acești produși diazonegativi, probabil produși de oxidare dipirolici ai bilirubinei, sînt galbeni sau incolori.

În mod normal, se excretă zilnic prin intestin o cantitate de 100—300 mg de produși de degradare a bilirubinei, corespunzătoare celor aproximativ 5—8 g hemoglobină degradată zilnic (1 g de Hb generează aproximativ 34 mg bilirubină) și numai o foarte mică cantitate de stercobilinogen se absoarbe prin peretele intestinal (40).

Excreția fecală de urobilinogen este la sugari de 0—1 mg/24 ore în primele două săptămîni de viață, iar între 5 și 10 ani ajunge la 25—50 mg; bilirubina care lipsește din fecalele

adultului, la sugarul normal se elimină în cantitate de 1—25 mg/24 ore în primele 5 zile de viață și de la 0—15 mg în următoarele 5 zile, scăzînd apoi progresiv și dispărînd în 8—75 zile după naștere.

Raportul dintre diferiții cataboliți intestinali ai bilirubinei depinde de motilitatea intestinală, ritmul și gradul de umplere intestinală, cantitatea și calitatea florei microbiene ce populează intestinul, absorbția lor intestinală etc. (37) și, în final, influențează culoarea materiilor fecale. La nou-născut, în primele săptămîni de viață, cînd flora, intestinală încă nu s-a dezvoltat, la persoanele ce au urmat un tratament cu antibiotice cu spectru larg, sau la animalele de experiență crescute în condiții de sterilitate totală (*germ-free*), bilirubina nu suferă transformările amintite, iar culoarea scaunelor este verzui, din cauza transformării parțiale a bilirubinei în biliverdină (36) (39).

În fig. 81 este reprezentat schematic metabolismul bilirubinei.

Fiziopatologia excreției pigmentilor biliari

Bilirubina, principalul pigment biliar al omului, se găsește în serul adultului în concentrații de 0,1—1 mg/100 ml (în 75% din cazuri sub 0,8 și în 50% chiar sub 0,5 mg/100 ml), dar uneori la subiecți normali se descoperă valori pînă la 1,5 mg/100 ml. Majoritatea bilirubinei serice este neconjugată și de aceea nu reacționează direct cu reactivul diazo Ehrlich — reacția van den Bergh negativă —, doar o mică cotă (sub 0,25 mg/100 ml) fiind sub formă conjugată.

Ficatul fătului în uter nu poate conjuga bilirubina, din cauza lipsei glucuroniltransferazei și a UDPG — dehidrogenazei, și de aceea nu poate epura din sînge pigmentul biliar, care

însă străbătînd cu uşurinţă placenta este eliminat de către ficatul matern. Concentraţia bilirubinei în sîngele cordonal al nou-născutului este în medie 1,8 mg/100 ml (nedepăşind 2,8 mg/

Alterările metabolismului bilirubinei se repercută prompt asupra bilirubinemiei şi asupra raportului dintre bilirubina neconjugată şi cea conjugată.

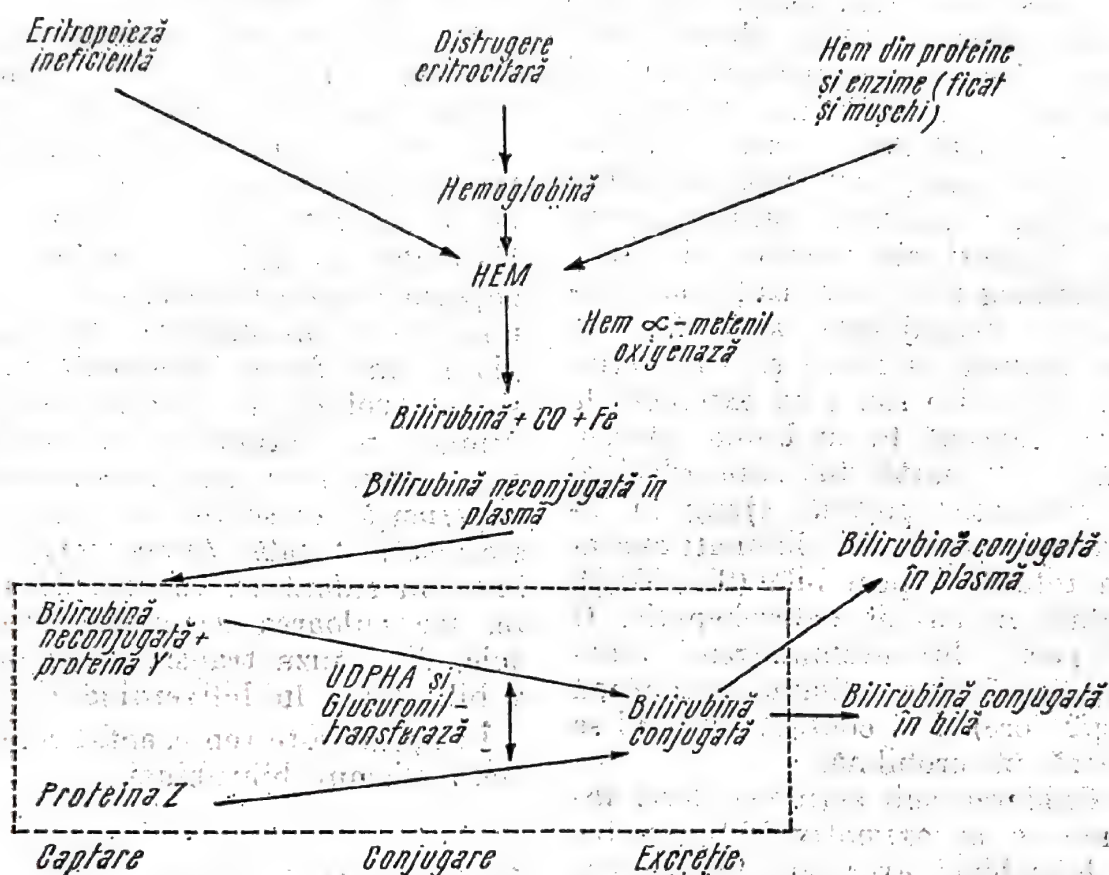


Fig. 81—Schema metabolismului bilirubinei.

100 ml), dar după naștere, din cauza imaturității mecanismelor de conjugare și a hemolizei, bilirubinemia neconjugată crește rapid, atingînd în 2—4 zile un nivel maxim de 2—12 mg/100 ml — *icterul fiziologic al nou-născuților*. După cîteva zile, ca urmare a creșterii rapide a activității enzimelor hepatice de conjugare, crește excreția biliară de bilirubină sub formă conjugată și bilirubinemia scade sub 2 mg/100 ml. La prematuri creșterea postnatală a bilirubinemiei se face mai lent (5—7 zile), nivelul maxim atins este mai ridicat (pînă la 20 mg/100 ml) și scăderea valorilor mai prelungită, depinzînd de gradul prematurității.

Scăderile bilirubinemiei

Scăderile bilirubinemiei, lipsite de importanță patologică, sînt prezente în anemiile aplastice, feriprive și în general în orice anemie „secundară”, mai ales în cele asociate neoplaziilor și nefritelor cronice. La cei cu anemii aplastice scade producerea bilirubinei marcată precoce, dovadă a diminuării catabolismului hemului non-eritrocitar. La pacienții cu neoplasm de cap de pancreas se constată uneori scăderi ale nivelului crescut al bilirubinei, cu toate că obstrucția biliară este completă, datorită diminuării ratei de sinteză a bilirubinei, sau

formării de biliverdină, care nu este demonstrată prin testul van den Bergh.

Creșterile bilirubinemiei

Creșterile bilirubinemiei sînt mai frecvente și mai importante în practica clinică, nu pentru că pigmentii biliari ar exercita vreun efect nociv — excepție făcînd nou-născutul, la care depunerea bilirubinei în celulele cerebelului și ale nucleilor extrapiramidali este urmată de producerea encefalopatiei bilirubinice —, ci pentru că retenția lor în organism semnalizează de obicei prezența unor grave afecțiuni sanguine, hepatice sau ale ducturilor biliare. Hiperbilirubinemia este urmată de depunerea pigmentului în piele și diverse organe, în special în țesutul elastic pentru care are o mare afinitate. Aceste depuneri de bilirubină — latente atît timp cît bilirubinemia este sub un anumit nivel — se exteriorizează la retenții mai mari prin colorație galbenă a pielii, mucoaselor și sclerelor — *sindromul icteric*. Nivelul hiperbilirubinemiei necesar pentru a apare icterul clinic manifest variază în diverse tipuri etiopatogenice ale sindromului, fiind mai scăzut în icterele obstructive (hepatocelular și extrahepatic) și mai ridicat în icterele hemolitice, deoarece în primele se reține bilirubină conjugată, hidrosolubilă, care difuzează mai ușor decît bilirubina neconjugată, insolubilă în apă, care se reține în hemolize. Odată stabilit diagnosticul de icter trebuie întreprinse investigațiile necesare pentru a preciza cauza și mecanismul de producere în vederea instituirii tratamentului adecvat. În primul rînd va trebui stabilit sediul perturbării metabolismului bilirubinei, care poate fi prehepatic, hepatic sau posthepatic, iar ulterior se va încerca precizarea mecanismului de producere.

A. Icterele prehepatice

Icterele prehepatice sînt consecința aportului la nivelul celulei hepatice a unor cantități de pigmenti biliari care depășesc capacitatea ei excretorie. Supraproducția de bilirubină este urmarea catabolizării unor cantități excesive de hem eritrocitar și/sau proeritrocitar sau noneritrocitar.

Ficatul unui adult normal poate capta, conjuga și excreta pînă la 450 mg bilirubină zilnic, cantitate care rezultă din catabolismul a aproximativ 13 g hemoglobină și reprezintă aproape dublul cantității care se formează consecutiv distrugerii fiziologice a hematiilor îmbătrînite. În anumite condiții fiziologice (icterul nou-născutului) și în numeroase condiții patologice caracterizate prin distrugeri masive eritrocitare (anemiile hemolitice), cantitățile de bilirubină care se formează depășesc capacitatea funcțională hepatică și ca urmare are loc o retenție de bilirubină neconjugată cu icter consecutiv. Dintre condițiile patologice care pot provoca asemenea ictere hemolitice menționăm: sferocitoza congenitală, deficitul de glucoză-6-fosfatdehidrogenază, hemoglobinuria paroxistică, anemia Cooley, sindromul Marchiafava-Micheli, siclemia, talasemia major, eritroblastoza fetală, anemiile hemolitice dobîndite, policitemia vera, arsurile întinse, sarcina ectopică ruptă și alte hemoragii intraperitoneale, transfuziile de sînge incompatibil, infecțiile cu germeni hemolitici (streptococi, stafilococi, pneumococi, clostridium perfringens, bartonella bacilliformis etc.), mușcăturile de șerpi, intoxicațiile cu hidrogen arseniat, toluendiamină, fenilhidrazină, acetanilidă, dinitrobenzol, anilină, benzol, compuși nitroși ai fenolului, acid nicotinic, sulfonamide, chirurgia cardiacă, hepatitele cronice, obstrucțiile biliare etc.

În icterele hemolitice întreaga cantitate de hemoglobină este metaboli-

zată în bilirubină și, cu toate acestea, bilirubinemia nu depășește obișnuit valoarea de 5 mg/100 ml, deoarece excreția bilirubinei crește proporțional cu pătratul concentrației sale plasmatice. În cazul unor hemolize intravasculare masive, o anumită cantitate de hemoglobină nu mai poate fi captată și metabolizată de celulele reticulo-histiocitare și de aceea se va combina cu haptoglobina, un grup de mai multe α -globuline, constituind un complex Hb-Hp, care nu poate filtra glomerular, dar care va fi metabolizat rapid la nivelul ficatului, măduvei osoase și rinichiului. Cantitatea de hemoglobină liberă plasmatică ce depășește capacitatea de fixare și de transport a haptoglobinei este eliminată prin rinichi.

În icterele hemolitice bilirubina plasmatică crescută este neconjugată și fiind legată de albumină nu poate străbate filtrul glomerular, de aceea în urină nu se găsește bilirubină, indiferent de intensitatea icterului și de nivelul bilirubinemiei. În schimb, eliminările biliare crescute de bilirubină sînt urmate de creșterea formării de urobilinogen în intestin și, după reabsorbția acestui constituent, de creșterea concentrației sale sanguine; de asemenea, crește și cantitatea de urobilinogen eliminată prin scaun pînă la 1—2 g/24 ore (normal 0,10—0,20 g). În condițiile unui tranzit intestinal prea rapid, sau ca urmare a alterării florei intestinale consecutiv administrării de antibiotice, bilirubina conjugată eliminată prin bilă nu mai poate fi metabolizată și ca urmare scaunul are o culoare galbenă („jumări de ou“) (40).

Catabolizarea excesivă a hemului noneritrocitar dar eritropoietic, sau a hemoglobinei eritroblastilor, poate determina de asemenea hiperbilirubinemie, reprezentînd componenta precoce, evidențiabilă la cîteva zile după admi-

nistrarea de precursori ai hemoglobinei (glicină marcată). Această hiperbilirubinemie, denumită încă de șunt, este prezentă în talasemie, anemii megaloblastice, anemii feriprive, anemii sideroblastice, intoxicații cu plumb, porfirie eritropoietică congenitală, porfirie cutanată tardivă, protoporfirie eritropoietică etc. și rezultă în special prin distrugerea în măduva osoasă sau în ficat a eritroblastilor cu anumite defecte congenitale sau dobîndite. Producerea de hem și hemoglobină în exces, în condițiile unei eritropoieze ineficiente, este urmată de hiperplazia eritroidă a măduvei hematogene, cu reticulocitoză normală sau scăzută, incorporare diminuată a ^{59}Fe în eritrocitele circulante, creșterea bilirubinei neconjugate în plasmă (nedepășind obișnuit 3 mg/100 ml), exces de bilirubină în bilă și de stercobilinogen în scaun. Dacă nu survine o afecțiune hepato-biliară, care să împiedice excreția excesului de bilirubină prin bilă, în aceste condiții numai rareori există un icter clinic manifest.

În sfîrșit, bilirubină în cantități crescute poate rezulta și prin catabolismul hemului noneritrocitar și noneritropoietic (citocromi, catalaze, peroxidaze etc.) din ficat, dar și din alte țesuturi lezate, în special din mușchi. Studiile efectuate cu acid δ -amino-levulinic marcat au demonstrat că acest hem poate furniza două componente bilirubinice: una foarte rapidă, care se elimină prin bilă timp de 1—2 ore și derivă din hemul liber tisular sau din precursorii săi sintetizați în exces și alta, care se excretă biliar 2—24 ore și care provine din catabolismul hemproteinelor hepatice, probabil mai ales al catalazei. În cazul unor lezări hepatice, al narcozei, al intervențiilor chirurgicale etc. crește proporția bilirubinei provenită din catabolismul hemului noneritrocitar.

B. Icterele hepatocelulare

Icterele hepatocelulare sînt urmare a alterării etapelor de captare, conjugare sau excreție a bilirubinei, procese care au sediul premicrosomial, microsomial și postmicrosomial.

a) Icterele premicrosomiale sau prin deficit de captare hepatocitară a bilirubinei se datorează unor cauze care tulbură transportul intracelular al bilirubinei prin inhibarea extracției din singele sinusoidelor hepatice și/sau stimularea retrodifuziunii pigmentului din hepatocit în plasmă. Dintre aceste cauze menționăm: unele substanțe iodate de contrast (bunamiodyl, dar nu și acidul iodopanoic, deși ambele substanțe atît *in vivo* cît și *in vitro* se comportă similar în privința competiției pentru ligandină), acidul flavospidic, novobiocina și rifamicina, bolile febrile, alterările fluxului sanguin hepatic cu scădere consecutivă a aportului bilirubinei la ficat (insuficiența cardiacă congestivă, ciroza hepatică, șuntul chirurgical porto-cav) și sindromul Gilbert.

Sindromul Gilbert (disfuncția hepatică constituțională sau colemia familială nehemolitică) este o afecțiune genetică, transmisă autosomal dominant, diagnosticată de obicei întîmplător, în timpul decadelor a 2-a sau a 3-a de viață, cu ocazia efectuării unor teste funcționale hepatice sau a unor vagi tulburări dispeptice. Defectul major al sindromului Gilbert constă în alterarea captării hepatice a bilirubinei neconjugate din plasmă, dar concomitent s-au decelat și alterări ale captării pigmentului biliar, datorate scăderii activității glucuroniltransferazei la 20—50% din valoarea normală. Ca urmare a acestor deficite, concentrația plasmatică a bilirubinei neconjugate este ușor crescută (obișnuit sub 6 mg/100 ml), dar intermitent se găsesc și valori normale, bolnavii prezintă icter moderat, neînsoțit de prurit, din cauză că nu se

rețin și săruri biliare, scaune hipocolice, absența sindromului hemolitic, valori normale ale numărului eritrocitelor și reticulocitelor, mielogramei, sideremiei și stercobilinogenuriei. Înaintea timp de 36—72 ore mărește cu 3 mg/24 ore concentrația serică a bilirubinei neconjugate la pacienții cu sindrom Gilbert — test important pentru stabilirea diagnosticului sindromului —, același efect avînd și stresul emoțional, ingestia acută de alcool, unele infecții intercurrente, hipertiroidismul. Alterarea influxului și efluxului bilirubinei din hepatocit are ca substrat morfologic tumefieri și rupturi ale membranelor plasmactice ale celulelor sinusoidelor, reducerea numărului microvililor de la polul vascular al hepatocitelor, incluziuni biliare intramitocondriale sub formă de cristale și filamente.

S-a descris și o formă de alterare a captării bilirubinei neconjugate consecutivă hepatitei acute virale (hiperbilirubinemia Kalk), neînsoțită de modificări biochimice sau histopatologice de hepatită reziduală. În afara defectului de captare a bilirubinei, în aceste cazuri s-a evidențiat și creșterea aportului hepatocitar de bilirubină, ca urmare a activării metabolismului hemului noneritocitar.

Unii autori au emis ipoteza că sub denumirea de sindrom Gilbert sînt cuprinse o serie de condiții patologice cu etiologie variată, printre care: cazuri de sindrom Crigler-Najjar ajunse pînă la vîrstă adultă, alterări hepatice funcționale posthepatitice, tulburări ale funcției hepatocitare de transport al bilirubinei în boli hemolitice compensate, hiperplazia eritroidă cu producție crescută de bilirubină din surse nonhemoglobinice. Această diversitate etiologică ar explica anumite aspecte ale sindromului Gilbert, printre care: existența de cazuri congenitale și dobîndite, simptomatologia

clinică variabilă, tendința de ameliorare a manifestărilor cu avansarea în vîrstă etc.

b) **Icterele microsomiale** sau prin deficit de conjugare a bilirubinei sînt consecința deficitului ereditar sau dobîndit al activității glucuroniltransferazei microsomiale, care catalizează glucuronoconjugarea intrahepatocitară.

Deficiențele ereditare ale conjugării bilirubinemiei sînt consecința unor alterări ale sintezei glucuroniltransferazei, care se pot manifesta clinic sub forma a două sindroame (7) (8) (16) (34):

— *Sindromul Crigler-Najjar* (icterul cronic familial nehemolitic) este o enzimopatie rară, transmisă ca un caracter autosomal recesiv, caracterizată la homozigoți prin absența totală a glucuroniltransferazei din ficat și intestin. Manifestările clinice apar în perioada neonatală și constau în: creșterea marcată a concentrației plasmatice a bilirubinei neconjugate (obișnuit depășind 20 mg/100 ml, dar frecvent ajungînd pînă aproape de 50 mg/100 ml), icter intens, bilă de culoare galben deschis cu urme doar de bilirubină, aproape total neconjugată, excreție redusă de urobilinogen în fecale (sub 30 mg/24 ore), dar fecalele de culoare normală. Bilirubina neconjugată, prezentă în mari cantități în plasmă, străbate cu ușurință bariera hemato-encefalică și se depune în cortex, cerebel și nucleii bazali producînd encefalopatia bilirubinică (icterul nuclear), care se manifestă printr-un sindrom neurologic complex cu opistotonus, spasticitate, rigiditate, convulsii, moarte frecvent în primii ani de viață. La cei care supraviețuiesc mai mult bilirubinemia se stabilizează la valori între 15—25 mg/100 ml, generînd tulburări neurologice cronice, caracterizate în special prin ataxie. Precipitarea cristalelor de bilirubină în celulele papilei renale provoacă tulburări ale capacității de concentrare a urinei.

Heterozigoții acestei enzimopatii au o activitate a glucuroniltransferazei diminuată la aproximativ 50% din normal și de aceea bilirubinemia nu este modificată. Atît la homozigoți cît și la heterozigoți defectul de conjugare afectează și alte substanțe care se elimină prin bilă ca glucuronoconjugăți (hidrocortizon, mentol, salicilați etc.) și fenobarbitalul nu corectează defectul.

Descoperirea de către Gunn a unei sușe de șobolani albi cu această anomalie enzimatică și cu manifestări umorale și nervoase asemănătoare celor din sindromul Crigler-Najjar, a permis aprofundarea studiilor genetice, ajungîndu-se la concluzia că leziunea genetică implică probabil un locus care controlează structura membranei microsomiale, mai degrabă decît deleția genei care controlează sinteza glucuroniltransferazei. De aceea tratamentul microsomilor acestor șobolani cu fosfolipază sau triton nu mărește activitatea glucuroniltransferazei, cum se observă la animalele normale (10) (35).

— *Sindromul Arias* este caracterizat printr-un deficit incomplet al activității glucuroniltransferazei (în medie există o activitate de 5—10% din cea normală). Defectul enzimatic, transmis autosomal dominant cu penetrație incompletă, se manifestă încă din copilărie prin hiperbilirubinemie obișnuit cuprinsă între 8—20 mg/ml, bilă colorată în galben, cu un conținut de bilirubină mai redus decît la normali și reprezentat mai ales de forma conjugată, excreție redusă de urobilinogen în fecale (30—80 mg/24 ore), absența obișnuită a manifestărilor neurologice. Deficitul enzimatic este prezent și pentru alte substraturi care se elimină prin bilă sub formă de glucuronoconjugăți, iar administrarea de fenobarbital scade nivelul bilirubinemiei prin activarea sintezei glucuroniltransferazei, ca urmare a proliferării reticulului endoplasmic neted hepatocitar (5).

Deficiențele dobândite ale conjugării bilirubinei se datorează inhibării activității glucuroniltransferazei. Dintre acestea menționăm sindromul observat la nou-născuții hrăniți la sân, ca urmare a inhibării glucuroniltransferazei de către un sterol (pregnan-3 α , 20 β -diol) prezent în laptele matern. Această entitate clinică, descrisă de Arias și Gartner (1964), este caracterizată prin hiperbilirubinemie predominant neconjugată cuprinsă între 14–25 mg/100 ml și manifestări clinice grave care dispar obișnuit în 3–12 zile după suspendarea suptului (21) (22).

Sindromul Lucey-Driscoll, observat la nou-născuți din mame sănătoase, este caracterizat prin bilirubinemie neconjugată foarte crescută (până la 60 mg/100 ml), frecvent însoțită de icter nuclear. La cei care supraviețuiesc, în câteva săptămâni icterul dispare și bilirubinemia revine la normal. Patogenia sindromului nu este cunoscută, dar se admite că hiperbilirubinemia ar fi consecința prezenței în sângele sugarului și /sau al mamei (în timpul sarcinii) a unui factor, poate tot un sterol, asemănător pregnan-3 α , 20 β -diolului, care inhibă glucuroniltransferaza și consecutiv conjugarea bilirubinei. Această concluzie se bazează pe constatarea că *in vitro* serul matern inhibă activitatea glucuroniltransferazei. Activitatea acestui factor, încă neidentificat, atinge concentrația maximă în serul matern înainte de naștere și dispare postnatal.

Tratamentul cu novobiocină provoacă de asemenea icter la nou-născuți, probabil prin inhibarea conjugării bilirubinei.

Pe baza analogiei cu glucuronoconjugarea altor substrate, a formării bilirubinei „directe” și a incorporării de substanțe radioactive în conjugății hidrosolubili, se admitea mai demult că ar exista tulburări ale conjugării bilirubinei în diverse afecțiuni hepa-

tice (ciroze, hepatite acute virale, hepatite alcoolice etc.) și în hepatopatiile experimentale provocate prin deficit de proteine sau intoxicație cu tetraclorură de carbon. Prin metoda specifică de determinare a activității glucuroniltransferazei în fragmente hepatice, s-a precizat că activitatea enzimiei este scăzută doar în stadii terminale de ciroză, în sindromul Gilbert și boala Wilson, în timp ce în icterul prin colestază activitatea este crescută, iar în celelalte afecțiuni hepatice dobândite sau provocate experimental nu este modificată, dar crește proporția plasmatică de monoglucuronat și sulfconjugăți, concomitent crescând și eliminările lor biliare. Obstrucțiile biliare cronice determină creșterea monoglucuronatului și a sulfatului plasmatic, în timp ce obstrucțiile acute măresc proporția diglucuronaților, iar după înlăturarea obstrucției crește semnificativ proporția de conjugăți dizaharidici în bilă. Hepatectomia experimentală este urmată de dispariția din plasmă a diglucuronatului și a conjugăților nonglucuronici, dar nu și a monoglucuronatului, dovadă că numai ficatul poate transforma monoglucuronatul în diglucuronat și sintetiza alți conjugăți. Nu s-a precizat încă dacă aceste modificări în proporția conjugăților sînt rezultatul alterării activității diverselor enzime ale conjugării, sau a diferențelor în ratele de hidroliză sau de excreție biliară și urinară a conjugăților retenționali.

c) *Icterele postmicrosomiale* ereditare sau dobândite sînt consecința tulburării funcției hepatocitare de excreție activă a bilirubinei conjugate în canaliculii biliari. Excreția bilirubinei este un fenomen activ energodependent, pentru că se realizează contra unui gradient de concentrație și necesită integritatea structurală a microvililor membranei plasmactice de la polul biliar al hepatocitului, activitatea normală a enzimelor care catalizează procesele energogenetice

(ATP-aza, nucleotidaza) și, probabil, prezența unei substanțe acceptoare.

Deficiențele ereditare ale secreției bilirubinei în canaliculii biliari stau la baza sindroamelor Dubin-Johnson și Rotor (18) (43).

Sindromul Dubin-Johnson este o afecțiune familială și ereditară, transmisă autosomal recesiv, descoperită de obicei la pubertate și caracterizată prin hiperbilirubinemie conjugată (obișnuit sub 10 mg/100 ml), adesea oscilantă, agravată de sarcină, intervenții chirurgicale sau infecții, constituită în proporție de 2/3 din bilirubină conjugată. Boala are o evoluție cronică, manifestându-se prin icter discret, intermitent sau persistent, hepatomegalie ușoară în 2/3 din cazuri, scaunele hipocolice, colurie. Alterarea excreției hepatocitare afectează nu numai bilirubina ci și alți anioni organici (BSP, substanțele iodate de contrast, roz Bengal, verde de indocianină), a căror captare și depozitare hepatică sînt normale, dar a căror excreție biliară este foarte alterată, avînd valori ale Tm sub 10% din normal. În schimb, excreția sărurilor biliare se face normal, dovadă a existenței unui defect specific al secreției anionilor organici, disociat de secreția sărurilor biliare. În lisosomii hepatocitelor centrolobulare există depuneri de pigment brun cu granulații mari, care histochimic seamănă cu lipofuscina, dar diferă de aceasta fiind PAS pozitive. Acest pigment este un compus derivat din metabolizii epinefrinei, a căror excreție biliară este de asemenea alterată, sau după alți autori este melanină.

Mecanismele patogenice ale sindromului Dubin-Johnson nu sînt încă cunoscute, dar creșterea marcată a raportului urinar coproporfirine I/ coproporfirine III, prin diminuarea importantă a excreției izomerului III, sugerează un defect al uroporfirinogen-III-cosintetazei, care are ca urmare incapacitatea hepatică de a excreta

izomerul I ce se acumulează în ficat și se excretă prin urină. Alți autori au susținut că retenția coproporfirinei I ar leza secundar sistemul excretor hepatic, provocînd tulburările caracteristice sindromului.

Sindromul Rotor, a cărui existență ca entitate clinică aparte este pusă la îndoială de unii autori care îl consideră ca o formă heterozigotă a sindromului Dubin-Johnson, este caracterizat clinic prin manifestări similare cu ale acestuia, dar fără hepatomegalie și fără dureri, iar morfopatologic prin lipsa depunerilor pigmentare intrahepatocitare. Activitatea serică a fosfatazei alcaline este scăzută chiar în timpul perioadelor icterice, iar activitatea enzimelor de conjugare este normală. Studiul dinamicii excreției BSP arată alterări prezente la începutul curbei, ceea ce sugerează existența unor tulburări ale captării anionilor organici, inclusiv a bilirubinei. Manifestările pot debuta încă din perioada neonatală, iar evoluția este benignă, icterul putînd dispărea în cîteva luni sau să se cronicizeze și să evolueze în puseuri.

Deficiențele dobîndite ale excreției bilirubinei în canaliculii biliari sînt consecința fie a unor factori care alterează însuși procesul secretor, fie a unor factori care produc colestază intrahepatică printr-un obstacol situat la nivelul canaliculilor biliari (tumefierea microvililor canaliculari, dilatația, fragmentarea și obstrucția prin trombi biliari). Diferențierea între aceste două mecanisme este extrem de dificilă, în special pentru că în colestaza intrahepatică adevărata alterarea se află probabil la nivelul membranei canaliculare și constă în dereglarea aparatului secretor al sărurilor biliare și al anionilor organici și/sau creșterea anormală a permeabilității, care permite regurgitarea constituenților biliari în plasmă. Deci, colestaza intrahepatică este mai de-

grabă un defect secretor decît unul de transport biliar.

Colestaza intrahepatică recidivantă de sarcină, observată în special în ultimele 4 luni de gestație, debutează prin prurit, mai ales nocturn — în cazuri ușoare singura manifestare clinică —, în timp ce în cazuri mai severe după 1—2 săptămîni apare un icter discret, cu bilirubinemie obișnuit sub 5 mg/100 ml, predominant conjugată, eliminări urinare de urobilinogen și bilirubină, creștere puternică a activității enzimelor de „excreție” (fosfataza alcalină, N-nucleotidaza, leucin-aminopeptidaza) și creștere moderată a GOT și GPT, intensă hipercolesterolemie (pînă la 500 mg/100 ml), lipsa de modificări ale testelor de disproteinemie. Modificările clinice și de laborator sînt cele ale unui icter obstructiv incomplet, cu colestază intrahepatică discretă și diseminată, care, fără a influența starea generală a gravidei, cedează spontan la 1—2 săptămîni după naștere și se repetă agravîndu-se cu ocazia sarcinilor ulterioare. Dacă prognosticul matern este bun, în schimb, trebuie semnalat că în peste jumătate din cazuri se produce nașterea prematură. Colestaza intrahepatică recidivantă a sarcinii a fost atribuită fie unui exces de estrogeni, fie hipersensibilizării capiliculiilor biliari față de hormonii steroizi, dovadă fiind reapariția icterului cu ocazia administrării de contraceptive orale la paciente care au avut asemenea manifestări în timpul gravidității.

Icterul colestatic postoperator (Caroli) a fost observat după diverse operații mari și laborioase (mai ales abdominale), dar și după traumatisme grave și arsuri întinse cu stări de șoc. Apărut după 1—7 zile postoperator, mai ales la bărbații de peste 50 de ani, acest tip de icter, neînsoțit de manifestări subiective sau dispeptice, este caracterizat prin creșteri ale bilirubinemiei (1,5—30 mg/100 ml), mai ales sub

formă conjugată, scaune normal colorate, creșteri minime ale transaminazelor și fosfatazei alcaline, uneori scăderi ușoare ale colinesterazei serice. Mecanismul de producere al acestui icter postoperator, care de altfel retrocedează rapid, este complex, disenzimiazia fiind consecința mai multor factori printre care: stresul operator, deficitul irigației hepatice, eventualele infecții, medicația administrată și mai ales transfuziile de sînge conservat.

Hepatitele acute virale și cele determinate de agenți toxici sau biologici se însoțesc de retenție de bilirubină și icter consecutiv. Hiperbilirubinemia, variabilă de obicei între 10—40 mg/100 ml, este datorată creșterii atît a formei conjugate cît și a celei neconjugate (prima reprezentînd obișnuit aproximativ 65% din total). S-a remarcat lipsa unei corelații directe între nivelul bilirubinemiei și intensitatea icterului. Bilirubina conjugată trece în urină, iar scaunele sînt hipocolice. În perioadele inițiale de evoluție a procesului hepatitic se excretă în urină urobilinogen în cantități crescute, în perioada icterică urobilinogenuria dispare și reapare după dispariția bilirubinuriei. Semnele de laborator prezentate demonstrează că icterul prin leziuni hepatocelulare are o patogenie complexă, fiind consecința, atît a unor tulburări de metabolism hepatocitară a bilirubinei, cît și a unei colestaze intrahepatice (frecvent și extrahepatice). Creșterea bilirubinei neconjugate este datorată hemolizei prin procese imunologice sau toxice directe, precum și alterării proceselor de captare și conjugare intrahepatocitară consecutivă lezării acestor celule, iar creșterea bilirubinei conjugate a fost atribuită stabilirii unor comunicări directe între capiliculiile biliari și capilarele sanguine, ca rezultat al leziunilor necrotice ale traveelor hepatice, ocluziei capiliculiilor biliari din cauza intumescenței hepatocite-

lor, al infiltrării edematoase pericolangiolare, al celulelor descumate și dezintegrate și al trombilor biliari prezenți în lumenul canaliculilor biliari și, în sfârșit, al inversării polarității funcționale a hepatocitelor, care nemaiputând să excrete componenții biliari în capiliculi biliari îi excretă în lumenul sinusoidelor. Intervenția în grade diferite a acestor multiple mecanisme patogene metabolice și obstructive, imprimă anumite caracteristici clinice, umorale și evolutive sindromului icteric și explică lipsa de corelații între intensitatea leziunilor morfopatologice hepatice și apariția și evoluția icterului.

Hepatitele cronice virale sau de altă etiologie (toxice, microbiene, parazitare, alcoolice, carentiale etc.) evoluează obișnuit fără icter sau doar cu un subicter conjunctival intermitent (forma persistentă), sau cu puseuri icterice de câteva săptămâni sau luni, însoțite de diverse manifestări sistemice ale lezării hepatice (forma activă sau agresivă). În hepatitele cronice hiperbilirubinemia este datorată creșterii atât a formei conjugate cât și a celei neconjugate, analizele cinetice ale *clearance*-urilor bilirubinei și ale BSP arătând diminuări ale T_m secretor la 25–50% din normal și valori ale captării și stocării doar de 10–25% din normal. Aceste tulburări sînt consecința unor multiple și complexe alterări hepatocitare, a circulației hepatice anormale și a colestazei intrahepatice.

Cirozele hepatice se însoțesc de icter permanent sau episodic. Icterul permanent este caracteristic cirozelor biliare și este de tip colestatic. În *ciroza biliară primitivă* (colangita cronică distructivă nesupurativă sau boala Hant-Mac Mahon) există colestază intrahepatică, prin distrugerea progresivă a canalelor biliare interlobulare de cauză necunoscută, poate prin mecanisme autoimune. Boala, prezentă mai ales la femei adulte, debutează prin

prurit și după câteva luni sau ani apare și icter de tip colestatic, cu bilirubinemie, predominant conjugată, uneori moderat crescută (2–4 mg/100 ml), alteori mult crescută, simulind obstrucția căii biliare principale. Scaunele sînt incomplet decolorate și urinale închise la culoare. Fosfatazele alcaline serice sînt mult crescute — semn important de diagnostic —, transaminazele moderat crescute, creșterea β - și γ -globulinelor (cu augmentarea IgM) și în aproape majoritatea cazurilor prezența în ser de anticorpi antimitocondriali. Evoluția, în general de câțiva ani, este întotdeauna mortală prin insuficiență hepatocelulară sau hemoragii digestive prin hipertensiune portală.

Ictere episodice pot apare oricînd și în orice tip etiologic de ciroză, prin reactivări ale procesului hepatitic. *Cirozele alcoolice* se însoțesc la aproximativ un sfert din bolnavii spitalizați de bilirubinemii de peste 30 mg/100 ml, în cea mai mare parte (60–70%) conjugată, rezultînd prin colestază intrahepatică. Creșterea bilirubinei neconjugate este datorată hemolizei, alterării glucuronoconjugării și/sau creșterii fracțiunii nonhemoglobinică a bilirubinemiei. În 2 din 3 cazuri icterul cirozelor alcoolice se însoțește și de alte semne de insuficiență hepatocelulară sau de hipertensiune portală și are un prognostic foarte sever. Excepțional de rar, prin procese de hemoliză autoimună, se produc subictere în unele ciroze splenomegalice (16 b).

Colestaza intrahepatică recurentă benignă (boala Tygstrup și Summerskill-Walshe) este o afecțiune rară, caracterizată prin atacuri intermitente de icter, însoțite de prurit intens prin retenție de săruri biliare, astenie, anorexie, grețuri, dureri în hipocondrul drept, pierdere în greutate, scaune hipocolice. Bilirubinemia (obișnuit între 20–40 mg/100 ml), în cea mai mare parte conjugată, evoluează paralel cu creșterile fosfatazei alcaline, transamina-

zele sînt doar ușor crescute, iar testele de disproteinemie sînt negative. Episoadele icterice durează cîteva săptămîni sau luni și se repetă, după perioade total asimptomatice, uneori la intervale regulate. Substratul morfologic al acestei afecțiuni, familială în aproape jumătate din cazuri și probabil genetică, este constituit de edemul celulelor canaliculilor biliari care obstruează lumenul canicular, iar în cazurile cu evoluție prelungită se asociază și leziuni hepatocelulare și infiltrate inflamatorii în spațiile Disse(16b).

Obstrucțiile căilor biliare intrahepatice cu colestază intrahepatică consecutivă se mai întîlnesc în următoarele afecțiuni:

- atrezia căilor biliare intrahepatice, uneori asociată și cu atrezia căilor biliare extrahepatice, se observă la copil și se datorează unui defect de dezvoltare a canalelor biliare mici, sau distrugerii secundare a căilor biliare normal formate; recent s-au adus dovezi că atrezia intrahepatică este consecința unui defect ereditar al sintezei sărurilor biliare, urmat de acumularea în ficat a unei sări biliare monohidroxilate, care produce colestază intrahepatică gravă și leziuni ale ducturilor;

- colangita sclerozantă primitivă de cauză necunoscută este caracterizată prin interesarea canalelor biliare intra-lobulare, a căilor biliare extrahepatice și chiar a colecistului, tradusă clinic prin colestază și angiocolită. Obstrucțiile biliare prelungite cu infecția căilor biliare sînt cauza colangitelor sclerozante secundare, caracterizate prin scleroza canalelor biliare intrahepatice ca urmare a inflamației peretelui lor;

- tumorile hepatice și hemopatiile maligne (leucemii, boala Hodgkin), prin infiltrare hepatică, pot determina colestază, în general anicterică; amiloidoza, steatoza, leziunile granulomatoase hepatice (tuberculoză, sarcoidoză, bruceloză, schistosomiază etc.) pot

de asemenea să producă colestază, în general anicterică, prin blocarea canalelor biliare interlobulare, dar probabil și a canalelor intrahepatice mai mari.

Anumite droguri pot produce ictere cu mecanisme, aspecte clinice și umorale diferite. Astfel, unele droguri, în special steroizii alchilați în poziția 17 (metiltestosteron, noretandrolon, estrogenii, contraceptivele orale etc.), reduc reversibil capacitatea ficatului de a excreta anionii organici, inclusiv bilirubina, fără a provoca leziuni hepatocitare sau ale spațiilor Disse; alte droguri produc leziuni necrotice hepatocelulare prin acțiuni metabolice — blocarea unor procese esențiale, sustragerea unor metaboliți necesari, inhibiție competitivă etc. (uretan, 6-mercaptopurina, novobiocina etc.); alte droguri provoacă leziuni de tip hepatitic (cincufen, derivații hidrazidici de tip inhibitori MAO, tuberculostatice etc.); în sfîrșit, altele produc colestază intra-caniculară, asociată uneori cu semne de hipersensibilizare (clorpromazina, neoarsfenamina, acidul paraaminosalicilic, fenilbutazona, nitrofurantoina, tiouracilul, tolbutamidul, unele sulfamide etc.).

C. Icterele posthepatice

Icterele posthepatice sînt consecința obstrucției parțiale sau totale a căii biliare comune extrahepatice, obișnuit de către o leziune unică locală. Cauzele cele mai frecvente ale acestor ictere sînt litiaza coledociană și cancerul capului pancreatic, mult mai rare fiind obstrucțiile prin afectări ale coledocului și/sau ampulei Vater prin: inflamații, stenoze (postinflamatorii sau postoperatorii), tumori, pătrundere de paraziți (ascarizi, echinococoză, schistosomiază), sau consecutiv unei fibroze produsă de o pancreatită cronică, sau compresiei datorate unei adenopatii tuberculoase sau tumorale.

În obstrucțiile biliare totale icterul este intens, prin retenție de bilirubină predominant conjugată, dar și neconjugată (aproximativ 35% din total), crescută ca urmare a deconjugării glucuronatilor reținuți în țesuturi, scaune acolice, bilirubinurie intensă, absența stercobilinei din fecale și a urobilinogenului din urină. Ca urmare a eliminării renale de mari cantități de bilirubină (al cărei *clearance* este de 0,3—0,5 ml/min), se ajunge la excreția urinară aproape a întregii cantități de bilirubină conjugată formată zilnic (150—350 mg) și de aceea bilirubinemă se menține la un nivel constant de 25—30 mg/100 ml. În obstrucțiile parțiale, fecalele nu sînt total și permanent decolorate, iar în urină apare intermitent urobilinogen. Icterele prin obstrucție extrahepatică se însoțesc de creșteri ale activității serice a enzimelor de „excreție” din membrana hepatocitară (fosfataza alcalină, 5-nucleotidaza, leucinaminopeptidaza) și de creșterea concentrației plasmatice a sărurilor biliare și a colesterolului esterificat. Înlăturarea obstacolului de pe căile biliare este urmată de negativarea reacției directe van den Bergh, deși uneori reacția poate să se mențină pozitivă încă mult timp după ce s-a normalizat nivelul bilirubinemiei.

Icterul prin obstrucție biliară cu colestază extrahepatică este consecința inversării tranzitului intrahepatocitar al bilirubinei, care nemaiputîndu-se excreta în capiliculi biliari se descarcă în sinusoides, dar și a comunicărilor directe care se stabilesc între canaliculele biliare și capilarele sanguine și/sau limfatice, consecutiv dilacerării și necrozei cordoanelor hepatocitare.

Colestaza prin obstacole biliare extrahepatice impune un tratament chirurgical, în timp ce colestazele intrahepatice trebuie tratate medical. De aceea este necesar a se face un diagnostic diferențial precis între aceste două tipuri etiopatogenice de colestaze, adeseori foarte dificil în clinică, deoarece toate formele de colestază produc aceleași modificări clinice și biochimice, dilatație, inflamație și formare de trombi biliari în canaliculi proximal de obstacol și, dacă obstrucția se menține mai mult, leziuni secundare hepatocelulare. În general, pe baza anamnezei și a unui examen fizic amănunțit, se poate pune diagnosticul topografic și etiologic al colestazei, dar uneori diagnosticul poate fi precizat numai prin explorare chirurgicală.

EXCREȚIA LACTATĂ

Glanda mamară — organ — secretor temporar funcționând doar în perioada de lactație — începe să secrete încă din ultima parte a sarcinii, dar adevărata secreție se instalează după câteva zile de la naștere. Declanșarea secreției lactate (lactogeneza) se află sub control hormonal complex, la care participă estrogenii, progesteronul, hormonii placentari, prolactina, iar menținerea secreției (galactopoieza) este reglată de asemenea hormonal, predominant de către prolactină și, accesoriu, de somatotropină și hormonii tiroidieni. Secreția lactată este de tip holomerocrin, realizându-se prin detașarea porțiunii apicale a celulelor epiteliale acinare în lumenul canalului excretor (27). Constituenții specifici ai laptelui sînt sintetizați în celulele glandei mamare din materiale aduse de sînge și anume lactoza din glucoză, proteinele (caseinogenul și lactalbumina) din aminoacizi și proteine plasmatice și lipidele din acizii grași și din acetat. Ejecția laptelui din glanda mamară nu este doar rezultatul suptului, care realizează o creștere a presiunii în canalele galactofere — proces ce mărește mult activitatea secretorie a glandei —, dar și a contracției celulelor mioepiteliale care înconjură acinii, sub acțiunea ocitocinei descărcată din neurohipofiză ca urmare a suptului. La rîndul său, ocitocina stimulează și descărcarea de factori lactogenici și galactopoietici din adenohipofiză, activînd secreția lactată.

Compoziția laptelui variază în timpul perioadei de lactație, dar și în cursul zilei și chiar în timpul suptului. Astfel în primele 5 zile postpartum se secretă colostru — un lichid galben închis, bogat în proteine și minerale și conținînd celule mari granuloase încărcate cu grăsime. În următoarele 5 zile compoziția secreției lactate se modifică prin creșterea conținutului în glucide (lactoza) și scăderea conținutului în proteine totale și săruri — laptele intermediar sau de tranziție —, și deabia după primele 2—3 săptămîni se ajunge la secreția laptelui „normal”, care se va secreta ulterior tot timpul perioadei de lactație. Variațiile constituenților acestor diverse tipuri de secreție lactată, comparativ cu compoziția laptelui de vacă, sînt prezentate în tabelul XXII. Conținutul mediu lipidic al laptelui pe 24 ore este de 35 g/l, dar la ora 6 dimineața, cînd este cel mai redus, poate ajunge la 25 g/l, iar la ora 10 dimineața, cînd atinge valoarea maximă, poate fi de 40 g/l; de asemenea la începutul suptului conținutul lipidic al laptelui este de numai 10 g/l, iar la sfîrșitul suptului poate ajunge la 60 g/l, odată cu creșterea conținutului lipidic scăzînd concentrația lactozei și a proteinelor solubile, dar crescînd cea a caseinogenului.

Regimul alimentar al lehuzei influențează atît cantitatea cît și compozi-

CONSTITUENȚII PRINCIPALI AI COLOSTRULUI, LAPTELUI INTERMEDIAR, LAPTELUI NORMAL ȘI AI LAPTELUI DE VACĂ
(MODIFICAT DUPĂ WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN GEIGY, 1977)

| Constituenții (medii) | Colostru (primele 5 zile postpartum) | Lapte intermediar (6-10 zile post- partum) | Lapte normal (de la 15 zile până la 15 luni post- partum) | Lapte de vacă |
|---------------------------------------|---|--|--|---------------|
| Lactoză (g/l) | 57 | 64 | 71 | 47 |
| Oligozaharide (g/l) | — | — | 6 | — |
| Lipide totale (g/l) | 29,5 | 35,2 | 45,4 | 38,0 |
| Colesterol (mg/l) | 280 | 241 | 139 | 110 |
| Fosfolipide (mg/l) | 12 | 15,5 | 10,5 | — |
| Proteine totale (g/l) | 22,9 | 15,9 | 10,6 | 30,9 |
| Caseină (g/l) | — | 5,1 | 3,7 | 25,0 |
| Lactalbumină (g/l) | — | 7,8 | 3,6 | 2,3 |
| Lactoglobulină (g/l) | — | — | — | 2,1 |
| Albumină serică (g/l) | 2,5 | 0,37 | 0,32 | 0,4 |
| Imunoglobuline serice (g/l) | 1,0 | 0,36 | 0,09 | 0,8 |
| Aminoacizii totali (g/l) | 12,0 | 9,4 | 12,8 | 33,0 |
| N rezidual total (mg/l) | — | 479 | 324 | 281 |
| N ureic (mg/l) | — | 111 | 180 | 131 |
| N ac. uric (mg/l) | — | — | 22 | 7,7 |
| N creatininic (mg/l) | — | — | 11 | 3,2 |
| N creatinic (mg/l) | — | — | 11 | 11,9 |
| N aminoacidic (mg/l) | — | 44 | 50 | 48,2 |
| N colinic (mg/l) | — | — | 10,3 | — |
| Lizozim (mg/l) | 460 | — | 390 | 0,13 |
| Vitamina A (mg/l) | 1,61 | 0,88 | 0,61 | 0,27 |
| Caroteni (mg/l) | 1,37 | 0,38 | 0,25 | 0,77 |
| Colecalciferol (μ g/l) | — | — | 1,5 | 1,4 |
| Colecalciferol sulfat (μ g/l) | — | — | 10 | 4,4 |
| 25-OHD ₃ (μ g/l) | — | — | 0,15 | 0,25 |
| α -Tocoferol (mg/l) | 14,8 | 8,9 | 2,4 | 0,6 |
| Tiamină (mg/l) | 0,019 | 0,059 | 0,142 | 0,43 |
| Riboflavină (mg/l) | 0,302 | 0,369 | 0,373 | 1,56 |
| Vitamină B ₆ (mg/l) | — | — | 0,18 | 0,51 |
| Ac. Nicotinic (mg/l) | 0,75 | 1,75 | 1,83 | 0,74 |
| Ac. folic total (μ g/l) | — | — | — | 320 |
| Ac. folic liber (μ g/l) | 5,0 | 5,7 | 14 | 90 |
| Vitamina B ₁₂ (μ g/l) | 0,063 | 0,10 | 0,34 | 2,48 |
| Biotină (μ g/l) | — | — | 11 | 22 |
| Ac. pantotenic (mg/l) | 1,83 | 2,88 | 2,46 | 3,4 |
| Ac. ascorbic (mg/l) | 72 | 71 | 52 | 11 |
| Natriu (g/l) | 0,501 | 0,294 | 0,172 | 0,768 |
| Kaliu (g/l) | 0,745 | 0,636 | 0,512 | 1,43 |
| Calciu (g/l) | 0,481 | 0,414 | 0,344 | 1,37 |
| Magneziu (g/l) | 0,042 | 0,035 | 0,035 | 0,13 |
| Cupru (mg/l) | 1,34 | 1,04 | 0,51 | 0,102 |
| Fier (mg/l) | 1,0 | 0,59 | 0,50 | 0,45 |
| Zinc (mg/l) | 5,99 | 3,82 | 1,18 | 3,9 |
| Mangan (mg/l) | — | — | — | 20 |
| Crom (mg/l) | — | 53 | 80 | 50 |
| Cobalt (mg/l) | — | — | — | — |
| Plumb (mg/l) | — | — | 26 | — |

ția laptelui, un regim hipocaloric determinând la început pierderi în greutate, deoarece secreția lactată se realizează datorită catabolismului țesuturilor organismului matern și doar mai târziu diminuează, în schimb, un regim hiperca- loric nu mărește nici cantitatea totală și nici conținutul laptelui în diverși constituenți, cu excepția proteinelor care cresc.

În secreția lactată nu se excretă deci substanțe de catabolism sau exceden- tare în organismul leuzei, ci consti- tuenți necesari creșterii și dezvoltării sugarului. Secreția lactată aduce suga- rului cantități crescute de proteine de bună calitate și ușor asimilabile (caseinogen, lactalbumină, lactoglobu- lină), precum și o mare cantitate de aminoacizi din care să-și sintetizeze propriile proteine; de asemenea prin lapte sint aduse cantități ridicate de lipide și glucide (lactoză), materiale energogenetice prețioase. Laptele con- ține și mineralele necesare sugarului — excepție făcând doar fierul care se găsește în cantități minime — precum și mari cantități de imunoglobuline (mai ales în colostru), care asigură protec- ția pasivă față de infecții, pînă la intrarea în funcție a mecanismelor imunologice proprii (tabelul XXIII)

TABELUL XXIII

CONȚINUTUL ÎN IMUNOGLOBULINE (CLASELE
G.A.M.) ÎN COLOSTRU
(REPRODUS DUPĂ WISSENSCHAFTLICHE
TABELLEN GEIGY, 1977)

| Clasa de Ig | Prima zi | A 4-a zi |
|-------------|----------|----------|
| IgG | 0,43 | 0,04 |
| IgA | 17,4 | 1,00 |
| IgM | 1,59 | 0,10 |

Ocazional și temporar secreția lactată poate constitui o cale de excreție pentru unele substanțe străine organismului, în special pentru anumite toxice și numeroase medicamente. Transportul substanțelor toxice și al drogurilor din singe în lapte depinde de mai mulți factori: concentrația plasmatică ma- ternă, condiționată de posologie, calea de administrare și caracteristicile far- macologice, mecanismele de transfer din plasmă în lapte, la rîndul lor depen- dente de caracteristicile fizico-chimice ale substanței și de caracteristicile laptelui și, în sfîrșit, soarta substanței ajunsă cu laptele în intestinul suga- rului, care prin anumite caracteristici de pH, floră intestinală etc. diferă de cel al adultului. Unele medicamente administrate mamei ajung în lapte în cantități suficient de mari ca să poată exercita efecte farmacodinamice asu- pra sugarului. Din multitudinea de droguri care pot produce asemenea efecte nedorite menționăm:

— antibioticele, care trec în lapte în cantități variabile în funcție de tipul de drog și care uneori determină modificări ale florei intestinale a nou- născutului, trebuie administrate numai cu indicație precisă și eventual impun suspendarea temporară sau chiar defi- nitivă a alăptării;

— sulfamidele, care pot atinge în lapte concentrații similare celor din plasma maternă, sînt contraindicate cel puțin în primele 2 săptămîni post- partum din cauza riscului de alergii, deplasare a bilirubinei, anemii hemo- litice (la nou-născuți cu deficit de glucoză-6-fosfatdehidrogenază);

— neurolepticele, tranchilizantele și barbituricele trec în lapte în cantități care riscă să provoace efecte sedative, de aceea este contraindicată adminis-

trarea lor cronică sau în doze mari la femeile lactante;

— bromurile, utilizate în trecut ca hipnotice, sînt contraindicate în timpul alăptării, deoarece provoacă la sugar tulburări digestive, cutanate și neurologice (somniază);

— antiepilepticele în doze mari și priză continuă pot produce somnolență și hipotonie;

— derivații secarei cornute, care se elimină în cantități crescute în lapte, scad lactația prin inhibarea secreției de prolactină și pot provoca intoxicații la sugar (vome, diaree, modificări tensionale);

— tonicardiacele, care străbat și placenta, se află în lapte în concentrații similare celor plasmatice și ca urmare a alăptării există riscul acumulării lor, deși cantitățile ingerate sînt foarte reduse;

— anticoagulantele orale pot provoca la sugar un deficit al factorilor coagulării a căror sinteză necesită prezența vitaminei K, deficit care poate rămîne latent sau să se exteriorizeze cu

oazia unui traumatism; în schimb heparina, care are o moleculă mare trece în lapte doar în cantități foarte mici și nu provoacă tulburări de coagulare, fiind distrusă în intestinul sugarului;

— diureticele (tiazidele, furosemidul, spironolactona) diminuează lactația și ajung în lapte doar în cantități mici;

— hormonii în marea majoritate sînt excretați în lapte și ca urmare pot provoca tulburări la sugar, de aceea este contraindicată terapia hormonală la femeile care alăptează; contraceptivele orale diminuează lactația și pot provoca ginecomastie la sugar;

— purgativele antrachinonice (cascara, aloes, rubarba, sena), fenolftaleina etc. administrate mamei în doze mari pot provoca diaree la sugar;

— antiinflamatoricele (acid acetilsalicilic, derivații fenilbutazonei, indometacina etc.) sînt de asemenea contraindicate în timpul lactației.

În încheiere redăm după Bavoux și Francoual un tabel de droguri contraindicate, cu risc, sau încă puțin studiate la femei lactante.

TABELUL XXIV

| Medicamente | | |
|--|--|--|
| Contraindicate | Cu risc | Puțin studiate |
| Ac. nalidixic (Negram) Anticanceroase Anticoagulante orale Antitiroidiene de sinteză Bromuri Cloramfenicol și derivați Dihidrotahisterol și vit. D. (doze mari) Derivați de ergot Ioduri Laxative chimice Morfinice Elemente radioactive Sulfamide Tetraciclone Tutun (în doze mari) | Ac. acetilsalicilic Aminoazide Cofeină Etanol Corticoizi Digitalice Diuretice Teofilină Nitrofurantoină Psihotrope (anxiolitice, barbiturice, neuroleptice) | Amfetamine Analgice Antibiotice Antidepresive tricyclice Atropinice Cardiotonice Antiaritmice Fenilbutazonă și derivați |

Bibliografie selectivă

1. AITA, A.J. — Manifestări neurologice în bolile generale, Editura medicală, București, 1968, p. 23.
2. ANDERSON, K.E., JAVIT, N.B. — Bile Formation. În: „The Liver: Normal and Abnormal Functions“ (ed. de Becker, F.F.), Marcel Dekker, Inc. New York, 1974, p. 371.
3. ANDREI, V., LUCHIAN, I. — *Neurologia (Buc.)*, 1975, 20, 3, 197.
4. APPENZELLER, O. — The Autonomic Nervous System, North — Holland Publ. Comp., Amsterdam, 1976, p. 243.
5. ARIAS, I.M., FURMAN, M., TAPLEY, D.F., ROSS, J.E., — *Nature* (London), 1963, 197, 1 109.
6. ARSENI, C., BOTEZ, M.I. — Tulburări viscero-vegetative și trofice în leziunile encefalice, Edit. Acad. R.S.R., București, p. 165.
7. BARRET, P.V.D., CLINC., M.J., BERLIN, N.I. — *J. Clin. Invest.*, 1966, 45, 1 657.
8. BERK, P.D., BLOOMER, J.R., HOWE, R.B., BLASCHKE, T.F., BERLIN, N.I. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1972, 79, 364.
9. BERNSTEIN, L.H., BEN-EZZER, J., GARTNER, L.M., AVIS, I.M. — *J. clin. Invest.*, 1966, 45, 1 194.
10. BISSELL, D.M., HAMMAKER, L., SCHMID, R. — *Blood*, 1972, 40, 812.
11. BURCH, G.E., KONES, R.J. — *Amer. J. Med.*, 1973, 54, 378.
12. CÂMPEANU, E., ARGINTARU, D., LAKATOS, A., MAREȘ, V., ȘERBAN, M. — *Neurologie clinică* (vol. I), Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1979, p. 210.
13. CLOWARD, R.B. — *J. Neurosurg.*, 1969, 30, 545.
14. COBURN, R.F. — *New Engl. J. Med.*, 1970, 283, 512.
15. CUCUIANU, M., OLINIC, N., GOIA, A., FEKETE, T. — *Biochimie clinică*, vol. II, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1979, p. 177.
16. FELSHER, B.F., RICHARD, D., REDEKER, A.G. — *New Engl. J. Med.*, 1970, 283, 170.
16. bis. FODOR, O. — *Tratat elementar de medicină internă*, vol. II, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1973, p. 469.
17. GARTNER, L.M., LANE, D.L., CORNELIUS, C.E. — *Amer. J. Physiol.*, 1971, 220, 1 528.
18. GELEHRTER, T.D. — *New Engl. J. Med.*, 1976, 294, 589.
19. GRAY, C.H., NEUBERGER, A. SNEATH, P.H.A. — *Biochem. J.*, 1950, 47, 87.
20. GREENHALGH, R.M., ROSENGARTEN, D.S., MARTIN, P. — *Brit. med. J.*, 1971, 1, 332.
21. ISRAELS, G.L., SKANDERBERG, J., GUYDA, H., ZINGG, W., ZIPURSKY, A. — *Brit. J. Haematol.*, 1963, 9, 50.
22. JAVITT, N.B. — *New Engl. J. Med.*, 1976, 295, 1 465.
23. JOHNSON, R.H., SPALDING, J.K. — Disorders of the Autonomic Nervous System, Blackwell Scientific Publications, Oxford-Londra-Edinburgh-Melbourne, 1974, p. 179.
24. KEELE, C.A., NEIL, E. — Samson Wright's Applied Physiology Ed. a XII-a, Oxford University, Press, Londra, 1973.
24. bis. LATNER, A.L. — Cantarow and Trumper Clinical Biochemistry (ed. VII), V.B. Saunders Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, 1975, p. 633.
25. LEVI, A.J., GATMAITAN, Z., ARIAS, J.M. — *J. clin. Invest.*, 1969, 48, 2 156.
26. MAISELS, M.J., PATHAK, A., NELSON, N.M., NATHAN, D.G., SMITH, C.A. — *J. clin. Invest.*, 1974, 50, 1.
27. MARZOLF, G., BOOG, G. — *Rev. Méd.* (Paris), 1977, 18, 87.
28. MISHKIN, S., STEIN, L., GATMAITAN, Z., ARIAS, I.M. — *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 1972, 47, 997.
29. NATELSON, S., NATELSON, E. Principles of Applied Clinical Chemistry, Plenum Press, New York, London, 1975, p. 375.
30. OCKNER, R.K., MANNING, R.B., POPPENHANSEN, R.B., HO, W.K.L. — *Science*, 1972, 177, 56.
31. OSTROW, J.D. — Bilirubin and Jaundice. În: „The Liver: Normal and Abnormal Functions“ (ed. de Becker, F.F.), Marcel Dekker, Inc., New York, 1974, p. 308.

32. PARRY, D.M., BLACKETT, N.M. — *Acta haemat. (Basel)*, 1972, 47, 348.
32. bis. POPESCU E. — *Semiologie biochimică* (în curs de apariție, Edit. medicală, (București).
33. POWELL, R.A., HEMINGWAY, E., BILLING, B.H., SCHERLOCK, S. — *New Engl. J. Med.*, 1967, 277, 1108.
34. ROBINSON, S.H., OWEN, C.A., FLACK, R.V., SCHMID, R. — *Blood*, 1965, 26, 823.
35. ROBINSON, S.H. — *Sem. Hemat.*, 1972, 9, 43.
36. ROBINSON, S.H., YANNONI, C., NAGASAWA, S. — *J. clin. Invest.*, 1971, 50, 2606.
37. SCHMIDT, R. — *New Engl. J. Med.*, 1972, 287, 703.
38. SELKURT, E.E. — *Physiology* (ed. III), Little, Brown and Company, Boston, 1971, 529 și 651.
39. SHERLOCK, S. — *Diseases of Liver and Biliary Sistem* (ed. V), Blackwell Scient, London, 1975.
40. VÎLCU, A. — *Eritrocitul*, Edit. Medicală (București), 1977.
41. *** — *Wissenschaftliche Tabellen*, Geigy, Basel, 1977.
42. WANG, G.H. — *The Normal Control of Sweating*, University of Wisconsin Press, Madison, 1964.
43. ZAKIM, D., GOLDENBERG, J., VESEY, D.A. — *Biochim. Biophys. Acta*, 1973, 297, 497.

INDEX ALFABETIC

A

- Acidoza din IRC 395
 — — —, manifestări clinice 395
 — — —, metabolică 395
 — — —, renală hipercloremică 395
 Acidozele metabolice 247
 — — —, compensarea 250
 Acidul folic (pteroilmonoglutamic) în IRC 412
 — uric în IRC 382
 Aciduria argininsuccinică 147
 Activitatea electrică a sistemului pieloureteral 432
 — mecanică a sistemului pieloureteral 434
 — renală în homeostazia acido-bazică 239
 — — — — —, excreția acidității titrabilă 243
 — — — — —, excreția de amoniu 244
 — — — — —, reabsorbția bicarbonatului 241
 — — — — —, secreția de H^+ 239
 — ventilatorie în homeostazia acido-bazică 239
 Acțiunea maximă saluretică 260
 — — — — —, toxinelor uremice asupra eritrocitelor circulante în IRC 411
 Acțiunile fiziologice ale ADH 95
 — — — — — aldosteronului 99
 — — — — — SRA 90
 Adaptări fiziologice ale activității pieloureterale 438
 Alanina 60
 Albumina 268
 Alcaloza din IRC 396
 Alcalozele metabolice 251
 — — —, compensarea 254
 Alcaptonuria 146
 Aldosteronul 97, 214
 —, acțiunile fiziologice 99
 Alterările echilibrului acido-bazic în IRA 352
 Alterările hidro-electrolitice în IRA 349
 „Al treilea factor” 216
 Aminoaciduriile prerenele 143
 — — —, aciduria argininsuccinică 147
 — — —, alcaptonuria 146
 — — —, citrulinemia 147
 — — —, fenilcetonuria 145
 — — —, histidinemia 147
 — — —, homocistinuria 146
 — — —, malabsorbția metioninei 147
 — — — prin anomalii specifice ale metabolismului intermediar 144
 — — — — — intensificarea catabolismului protidic 143
 — — —, tirozinemia ereditară 146
 — — — — — tranzitorie 146
 — — —, tirozinoza 145
 — — —, tulburările metabolismului aminoacizilor cu catenă laterală (leucina, izoleucina și valina) 146
 — — — — — fenilalaninei și tirozinei 145
 — renale 147
 — — —, boala Hartnup 149
 — — —, Wilson 152
 — — —, cistinuria 148
 — — —, galactozemia 152
 — — —, glicinuria 148
 — — —, imunoglicinuria familială 149
 Aminoaciduriile renale, sindromul Toni-Debré-Fanconi 151
 — — —, Fanconi 150
 — — —, Lignac-Fanconi 151
 — — —, Lowe 150
 Anatomia funcțională a vezicii urinare 445
 — — — pieloureterală 429
 — sectoarelor și compartimentelor hidro-electrolitice 202
 Anemia renală din IRC 406
 Angiotensinele I, II și III 78
 Angiotensinogenul 75
 Anhidroza congenitală 519
 — consecutivă administrării unor droguri 520
 — din amiloidoză și paraamiloidoză 520
 — — — hipotensiunea ortostatică esențială 520
 — — — lepra cutanată 520
 — — — leziuni ale sistemului nervos vegetativ simpatic 520
 — — — leziunile medulare 520
 — — — — — supramedulare 520
 — — — — — sindromul Holmes-Adie 520
 — — — — — indiferenței congenitale la durere 520
 — — — unele afecțiuni dermatologice 521
 — — — — — anomalii de dezvoltare ale sistemului nervos central 520
 — — — — — boli ale colagenului 520
 — — — — — demielinizante ale sistemului nervos central 520
 — — — — — endocrine 520
 — după șocul caloric 520
 Ansa Henle 33
 Apa 268
 — celulară 202
 Apa extracelulară 203
 — — —, apa din țesutul conjunctiv dens 203
 — — — — — intravasculară 203
 — — —, lichidele interstițiale 203
 — — —, lichidele transcelulare 203
 — totală 202
 Aparatul juxtaglomerular 35
 — — —, celulele granuloase mioepiteliale 35
 — — —, funcțiile 36
 — — —, lacis 36



Aparatul juxtamedular macula densa 36
 Aportul hidric 206
 Autoreglarea irigației renale 44, 73
 — — —, ipoteza juxtaglomerulară 47
 — — —, ipoteza mio-genică 46
 — — —, — presiunii tisulare intrarenale 46
 — — —, — separării celulare 45
 Azotul total neproteic în IRC 381

B

Bacteriuriile asimptomatice 491
 Benzotiazidele 262
 Bila 525
 Boala Hanot-Mac Mahon 540
 — Hartnup 149
 — Tygstrup și Sumerskill 540
 — Walshe 540
 — Wilson 152
 Bromhidroza 521
 „Burning feet syndrome” 424

C

Calcifierea țesuturilor moi în IRC 400
 Cantitatea totală de sudoare 508
 Capacitatea renală de diluție și concentrare urinară 208
 — — — — —, aldosteronul 214
 — — — — —, „al treilea factor” 216
 — — — — —, hormonul antidiuretic 213
 Captarea hepatică a bilirubinei neconjugate 528
 Caracterul intermitent sau continuu al hematuriei 297
 Carențele proteice și vitaminice din IRC 410
 Catabolismul intestinal al bilirubinei conjugate 530
 Căile de infecție a tractului urinifer 482
 — — —, calea ascendentă 482
 — — —, — descendentă (hematogenă) 483
 — — —, — limfatică 484
 — metabolice renale 53
 Celulele epiteliale ale capsulei Bowman 29
 — Goormaghtigh 36
 Chiluria 290
 Cilindri 299

Cilindrii ciroși 300
 — epiteliali 300
 — fibrinoși opaci 300
 — grăsoși 299
 — granuloși 300
 — hematoci (eritrocitari) 300
 — hialini 299
 — leucocitari 300
 — pigmentari 300
 Cilindruria 299
 Circulația limfatică renală 39
 — sanguină renală 37
 — — —, arterială 37
 — — —, venoasă 38
 Ciroza biliară primitivă 540
 Cirozele hepatice 540
 Cistinuria 148
 Citrulinemia 147
 Clasificarea IRC 369
 Clorul în IRC 393
 Clorura de amoniu 267
 — — calciu 267
 Colangita cronică distructivă nesupurativă 540
 Colemia familială nehemolitică 535
 Colestaza intrahepatică recidivantă de sarcină 539
 — — recurentă benignă 540
 Coma hipercapnică 518
 — hipoglicemică spontană sau indusă medicamentos 518
 Compensarea acidozelor metabolice 250
 — alcalozelor metabolice 254
 Compoziția secreției sudorale 510
 Concentrația plasmatică a unor hormoni 88
 Concentrațiile plasmatice ale unor ioni 88
 Conjugarea hepatică a bilirubinei 520
 Consumul de O₂ al rinichiului 42
 Continuarea micțiunii odată începută 462
 — — —, reflexul inhibitor al relaxării 463
 — — —, — pontin detrusor-detrusor 462
 — — —, — uretro-detrusor (reflexul 2 Barrington) 463
 — — —, — spinal detrusor-detrusor 464
 — — —, — uretro-detrusor (reflexul 7 Barrington) 463
 Controlul activității secretorii a glandelor apocrine 516
 Controlul medular al micțiunii 447

Controlul medular al micțiunii, circuitul reflex parasimpatic 448
 — — —, — — — sim-patic 449
 — nervos al secreției sudorale 514
 — — — — eccrine 514
 — — — — —, centrii supramedulari 515
 — — — — —, circuitele reflexe segmentare 514
 — reflex al secreției de renină 326
 — secreției de renină 323
 — supramedular al micțiunii 450
 — — — — —, influența bulbară 450
 — — — — —, — cerebelului 455
 — — — — —, — cortexului cerebral 456
 — — — — —, — ganglionilor bazali 455
 — — — — —, — mezencefalică 454
 — — — — —, — pontină 453
 — umoral al secreției sudorale eccrine 516
 Corelațiile dintre irigația sanguină renală și metabolismul renal 44
 Corpusculul Malpighi 26
 Corticoizii 268
 Corticosuprarenalele în IRC 406
 Creatinina în IRC 382
 Creșterile bilirubinemiei 533
 Cromhidroza 521

D

Debit urinar masiv (bulk flow) 126
 Deficitul de eritropoietină renală 408
 Depleția de magneziu și hipomagneziemia 197
 Deplețiile de K⁺ 175
 — — —, acidoza hipercloremică secundară 176
 — — —, administrarea îndelungată de diuretice 176
 — — —, hiperaldosteronismele secundare 175
 — — —, hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn) 175
 — — —, hipercorticismul din maladia Cushing 175
 — — —, insuficiența renală acută în stadiul poliuric 175

Deplețiile de K^+ , nefritele ascendente 175
 — — —, nefropatia kaliopenică 177
 Deplețiile de K^+ sindromul de Toni-Debré-Fanconi 176
 — — —, tulburările echilibrului acido-bazic 176
 Deplețiile hidro-saline 219
 — — hipertone 219
 — — hipotone 221
 — — izotone 220
 Deshidratarea celulară în IRC 387
 — extracelulară cu hiperhidratarea celulară în IRC 388
 — — în IRC 386
 Determinarea activității reninice a plasmei în hipertensiunea renovasculară 337
 — concentrației substratului reninei în hipertensiunea renovasculară 338
 — sistemului renină-angiotensină-aldosteron în hipertensiunea renovasculară 337
 Dezechilibrele hidrice complexe în IRC 388
 — — — — —, deshidratarea extracelulară cu hiperhidratarea celulară 388
 — — — — —, — globală 388
 — — — — —, hiperhidratarea extracelulară cu deshidratarea celulară 388
 — — — — —, — globală 388
 Diabetul renal 135
 Diferențe regionale metabolice renale 54
 Difuziunea facilitată 127
 — neionică 126
 Diminuarea FRG în IRA 359
 Disfuncția hepatică constituțională 535
 — tiroidei în IRC 405
 Disproteinemia în SN 311
 Distrofia oculo-cerebro-renală 150
 Disuria 272
 Diuretice acidifiante 267
 — —, clorura de amoniu 267
 — —, — — calciu 267
 Diureticele 256
 —, mecanisme și locuri de acțiune 258
 — mercuriale 261
 — osmotice 267
 — —, albumina 268
 — —, apa 268
 — —, corticoizi 268
 — —, glicerolul 268
 — —, glucoza 268

Diureticele osmotice manitolul 268
 Diureza 256
 Doza minimă terapeutică de diuretice 259
 Dozarea reninei plasmatice în hipertensiunea renovasculară 337
 Drenajul bilirubinei conjugate prin sistemul biliar 530
 Durata acțiunii diuretice 260

E

Echilibrul glomerulo-tubular 73
 Edemele 224
 —, modalități inițiale de producere a modificării de repartiție 227
 Edemul cardiac 230
 — cirotic 231
 — sindromului nefrotic 231
 Efectul saluretic 259
 Electroureterograma 433
 Eliminarea metabolitelor hormonali sexuali în IRC 404
 Eliminările hidro-saline 207
 Epihidroze 517
 Etiologia IRA 341
 — IRC 369
 — SN 303
 Evoluția clinico-biologică a IRA 346
 — — — — —, faza de debut 346
 — — — — —, — de recuperare 356
 — — — — —, — oligoanurică 347
 — — — — —, — poliurică 355
 Excreția acidității titrabile 243
 — bilirubinei conjugate 530
 — de amoniu 244
 — urinară a Mg^{2+} 195
 — — — — —, alterările concentrației plasmatice a unor ioni 195
 — — — — —, calcitonina 196
 — — — — —, diureticele osmotice 195
 — — — — —, factorii hemodinamici renali 195
 — — — — —, glucagonul 196
 — — — — —, glucocorticoizii 196
 — — — — —, hormonii tiroidieni 196
 — — — — —, modificările volumului lichidelor extracelulare 195

Excreția urinară, parathormonul 196
 — — — — —, somatotropul hipofizar 196
 — — — — —, tulburările echilibrului acido-bazic 196
 Expansiunea volumului extracelular în reabsorbția tubulară a Na^+
 Explorările izotopice în hipertensiunea renovasculară 335

F

Factorul heparinic de clasificare 313
 Fante epiteliale 29
 Faza de debut a IRA 346
 — — recuperare în IRA 356
 — — oligoanurică a IRA 347
 — — — — —, alterările echilibrului acido-bazic 352
 — — — — —, — hidro-electrolitice 349
 — — — — —, infecțiile 355
 — — — — —, retenția azotată 348
 — — — — —, tulburările cardiovasculare 353
 — — — — —, — digestive 353
 — — — — —, respiratorii 354
 — — — — —, — sanguine 354
 — — poliurică a IRA 355
 Fenilcetonuria 145
 Filtrarea glomerulară a Na^+ 328
 Fiziologia căilor urinifere extrarenale 431
 — echilibrului acido-bazic 235
 Fiziologia echilibrului hidro-salin 202
 — — — — —, sistemele tampon 236
 — — — — —, activitatea ventilatorie 238
 — — — — —, — renală 239
 — — — — —, vezicii urinare 457
 — — — — —, funcția de umplere și contenție vezicală 457
 — — — — —, — evacuare vezicală — micțiunea 459
 Fiziopatologia absorbției calciului 184
 — — — — —, hipercalcemiile 184
 — — — — —, hipocalcemiile 186
 — — echilibrului acido-bazic 246
 — — — — —, acidozele metabolice 247

Fiziopatologia absorbției calciului, alcalozele metabolice 251
 Fiziopatologia excreției K^+ 175
 — — —, deplețiile de K^+
 — — —, încălcarea cu K^+
 — — pigmentilor biliari 531
 — IRC 373
 — —, teoria clasică a nefronului patologic 375
 — — —, nefronului intact 373
 — manifestărilor clinice ale IRC 422
 — — — —, manifestările digestive 423
 — — — —, semnele cutanate 426
 — — — —, tulburările generale 426
 — — — —, — nervoase 424
 — — — —, — respira-
 torii 425
 — marilor sindroame din IRC 378
 — — — —, sindromul de retenție azotată 379
 — — — —, — — tulburare a echilibrului acido-bazic 394
 — — — —, — — hidro-electrolitic 384
 — — — —, tulburările cardiovasculare 417
 — — — —, — endocrine 396
 — — — —, — hematologice 406
 — — — —, — metabolismului intermediar 419
 — reabsorbției aminoacizilor 143
 — — —, aminoaciduriile prerenele 143
 — — —, — renale 147
 — — fosfaților 191
 — — —, hipoparatiroidismul 192
 — — —, — hiperparatiroidismul primar 191
 — — —, insuficiența renală cronică 192
 — — —, pseudohipoparatiroidismul 192
 — — —, rahitismul familial hipofosfatic vitaminorezistent 193
 — — —, sindromul Fanconi 194
 — — —, uropatia obstructivă 194

Fiziopatologia reabsorbției glucozei 133
 — — magneziului 196
 — — —, depleția de magneziu și hipomagneziemia 197
 — — —, hipermagneziemia 198
 — — proteinelor 137
 — — sodiului 167
 — — și secreției acidului uric
 — — — — —, hiperuricemiile 156
 — — — — —, hipouricemiile 158
 — — ureei 154
 — SN 307
 — —, mecanisme 307
 — — —, ipotezele extrarenale 307
 — — —, — renale 307
 — stadiilor evolutive ale IRC 375
 — — — —, stadiul de deplină compensare 375
 — — — —, — — insuficiența renală compensată 375
 — — — —, — — — cronică decompensată (preuremic) 378
 — — — —, — — uremic (terminal) 378
Floculus 37
 Fluxul sanguin renal în condiții normale și patologice 49
 — — — la bătrâni 49
 — — — nou-născuți 49
 — — — și alimentația 50
 — — — postura 50
 Fosfaturia 188
 —, calcitonina 190
 —, diureticele 189
 — glucocorticoizi 191
 —, hormonii tiroidieni 191
 —, interrelațiile cu Na^+ 188
 —, parathomonul 189
 —, somatotropul hipofizar 190
 —, tulburările echilibrului acido-bazic 189
 —, vitamină D 190
 Fosforul plasmatic 186
 Funcția de evacuare vezicală — micțiunea 459
 — — umplere și contenție vezicală 457

G

Galactozemia 152
 Glandele sudoripare 507

Glandele sudoripare apocrine (majore) 507
 — — eccrine (minore) 507
 Glicerolul 268
 Glicinuria 148
 Glicocolul 61
 Glomerulita asociată cu leziuni ale peretelui 306
 — lobulară 306
 — proliferativă endocapilară pură 306
 — extracapilară 306
 — extramembranoasă 306
 Glomerulul 26
 Glucoza 268
 Glucozuria 133
 Glucozuriile prin depășirea pragului renal al glucozei 133
 — — diminuarea pragului renal al glucozei 135
 — — — — —, diabetul renal 135
 — — — — —, sindromul Fanconi 135
 Glutamina 59
 Gradient de concentrație 126
 — electric 126
 — oncotic transtubular 126
 — osmotic 126
 Grupul furosemid-acid etacrinic 264
 — spironolactonă-triamteren 266
 — xantinelor 266
Guarding reflex 459

H

Hematohidroza 521
 Hematuria 294
 —, caracterul intermitent sau continuu 297
 —, cheagurile 298
 —, culoarea urinei 296
 —, intensitate 296
 — însoțită de cilindurie 298
 — — diverse tulburări de micțiune (polakiurie, disurie etc.) 297
 — — — durere 297
 — — — piurie 297
 —, momentul apariției 297
 —, simptom 297
 Hemoglobinuria 290
 —, hemolizele prin incompatibilitate de grup sanguin 291
 — — de efort 294
 — — prin mecanisme autoimune 293
 — paroxistică la frig 293

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (Marchiafava-Micheli) 294
 Hemoliza microangiopatică din IRC 413
 Hepatitele acute virale 539
 — cronice virale 540
 Hidronefroza 472
 — sarcinii 474
 Hiperbilirubinemia Kalk 535
 Hipercalcemiile 184
 —, nefropatia hipercalcemică 185
 Hiperfosfatemia din IRC 392
 Hiperhidratarea celulară în IRC 387
 — extracelulară cu deshidratare celulară în IRC 388
 — — (sindromul edematos) în IRC 386
 — globală în IRC 388
 Hiperhidroza din cauzalgie 518
 — — diferite afecțiuni cardiovasculare funcționale sau organice 519
 — — epilepsie 518
 — — intoxicațiile cu heroină 518
 — — pierderile de conștiență neepileptice 518
 — — sindromul Riley-Day 519
 — — unele boli degenerative neurologice 519
 — — — — reumatologice 519
 — — — — endocrine 519
 — — — — infecțioase 519
 — — — — maligne 519
 — — — — metabolice 519
 — — — — colagenoze 519
 — — — — displazii ectodermice rare 519
 — — — — leziuni ale nervilor cranieni 518
 — — — — medulare 518
 — — — — nervoase supra-bulbare 519
 — — — stări dureroase intense 519
 — — — esențială 517
 Hiperkaliemia în IRC 389
 Hipermagneziemia 198
 Hiperparatiroidiile secundare din IRC 396
 Hiperparatiroidismul primar 191
 Hipersudorația 517
 Hipertensiunea arterială Goldblatt bilaterală 334
 — — — cu doi rinichi 329
 — — — — un rinichi 330

Hipertensiunea renoparenchimatoasă 319, 334
 — —, cauze 319
 — — renoprivă 329
 — — umană 332
 — — renovasculară 321, 334
 — —, cauze 321
 — — experimentală 329
 — — umană 332
 — arterială în IRC 376, 417
 Hipertrofia anatomo-funcțională a nefronilor rămași în IRC 375
 Hiperuricemiile 156
 —, nefropatia hiperuricemică 157
 — —, nefrolitiază urică 157
 Hipoanhidroza din boli ale sistemului nervos periferic 520
 Hipocalcemia în IRC 392
 Hipocalciuriile 186
 Hipocloremia din IRC 394
 Hipokaliemia în IRC 390
 — —, condiții etiologice 392
 Hipofiza în IRC 406
 Hipoparatiroidismul 194
 Hipoproteinemia în SN 310
 — — —, mecanisme 310
 Histidinemia 147
 Homeostazia apei în IRC 385
 — calciului în IRC 391
 — Na⁺ în IRC 384
 Homocistinuria 146
 Hipouricemiile 158
 Hormonii mineralocorticoizi în reabsorbția tubulară a sodiului 328
 Hormonul antidiuretic (ADH) 93, 213
 — —, acțiuni fiziologice 95
 HTA hipervolemăică („volum dependentă“) 417
 — normovolemăică („renin dependentă“) 417
 Icterele hepatocelulare 535
 — —, microsomiale 536
 — —, postmicrosomiale 537
 — —, premicrosomiale 535
 — posthepatice 541
 — prehepatice 533
 Icterul colestatic postoperator (Caroli) 539
 — cronic familial nehemolitic 536
 — fiziologic al nou-născutului 532
 Iminoglicinuria familială 149
 Inactivarea unor substanțe

presoare extrarenale (funcția antihipertensivă) 327
 Incontinența de urină 274
 — — — adevărată 275
 — — —, cauze extrarenale 274
 — — —, — urinare 274
 — — — falsă (paradoxală sau prin regurgitare) 275
 Inervația extrinsecă a rinichiului 85
 — renală 39
 — vezicii, colului vezical și a sfincterelor colului 446
 Infecțiile în IRA 355
 — tractului urinar 479
 — — —, patogenie 484
 Influența bulbară asupra micțiunii 450
 — cerebelului asupra micțiunii 455
 — cortexului cerebral asupra micțiunii 456
 — ganglionilor bazali asupra micțiunii 455
 — intoxicației uremice asupra eritropoiezei în IRC 408
 — mezencefalului asupra micțiunii 454
 — pontină asupra micțiunii 453
 Inhibitoare ale anhidrazei carbonice 262
 Inițierea micțiunii 461
 — —, reflexul bulbar vezico-detrusor 461
 — — — inhibitor al relaxării 462
 — — —, — pelvi-abdomino-perineal 462
 — — —, — spinal detrusor (reflexele 3 și 6 Barrington) 462
 — — —, — vezico-uretral (reflexul 5 Barrington) 462
 — — — compensată 378
 — — —, faza poliurică 378
 — — —, — de retenție azotată fixă 378
 — — — cronică 192
 — — — funcțională 343
 Intensitatea hematuriei 296
 Ipoteza juxtaglomerulară a autoreglării infecției renale 47
 — miogenică a autoreglării irigației renale 46
 — presiunii tisulare intrarenale a autoreglării irigației renale 46
 — separării celulare a autoreglării irigației renale 45

IRA prin cauze postrenale 345
 — — — prerenale 342
 — — — renale 344

I

Încărcarea cu K^+ 177
 Încetarea micțiunii 464

L

Lamina atenuata 28
 — *densa* 28
 — *fenestrata* 27
 Leucocitele în IRC 406
 Leucocituria și piuria 298
 Ligandina 529

M

Macula densa 34
 Magneziul 194
 — în IRC 393
 Malabsorbția metioninei 147
 Manifestările digestive din IRC 423
 Manitolul 268
 Măduva osoasă în IRC 407
 Mecanismele de reglare a secreției de renină 80
 — filtrării moleculare 122
 — nervoase de reglare renală 106
 — secreției sudorale 513
 — transportului celular al K^+ 169
 — — de urină de-a lungul sistemului pielo-ureteral 440
 — umorale de reglare a funcțiilor renale 74
 — — — — —, hormonul antidiuretic 93
 — — — — —, parathormonul 101
 — — — — —, sistemul renină-angiotensină 74
 — — — — —, aldosteronul 97
 — — — — —, sistemul kallikrein-bradikinină 103
 — — — — —, prostatele 104
 Mecanisme speciale de reabsorbție tubulară
 — —, difuziunea facilitată 127
 — —, neionică 126
 — și locuri de acțiune ale diureticelor 258
 — — — — —, crește-

rea filtratului glomerular 258
 — — — — —, doza minimă terapeutică 259
 — — — — —, efectul saluretic 259
 Mecanisme și locuri de acțiune ale diureticelor, mobilizarea apei tisulare 259
 — — — — —, plafo-narea efectului saluretic 259
 — — — — —, reduce-rea reabsorbției tubulare 258
 — — — — —, acțiunea maximă saluretică 260
 Membrana bazală a capilărului glomerular 28
 — — — — —, structură biochimică 28
 — — — — — tubului proximal 31
 — diafragmatică 118
 — filtrantă glomerulară 118
 — — — — —, lamina densa 118
 — — — — —, rară internă 118
 — — — — —, externă 118
 — — — — —, membrana diafragmatică 118
 Metabolismul acizilor grași liberi 70
 — aminoacizilor 58
 — —, alanina 60
 — —, glicocolul 61
 — —, glutamina 59
 — —, serina 61
 — glucidic 62
 — —, producerea renală de glucoză 66
 — —, utilizarea renală a glucozei 62
 — glucozei 70
 — glutaminei 69
 — intermediar renal 56
 — — — — —, metabolismul aminoacizilor 58
 — — — — —, glucidic 62
 — — — — —, lipidic 67
 — — — — —, protidic 56
 — lactatului 69
 — lipidic 67
 — oxidativ renal în tulburările echilibrului acido-bazic 69
 — — — — —, acizii grași liberi 70
 — — — — —, citratul 70
 — — — — —, glucoza 70
 — — — — —, glutamina 69
 — — — — —, lactatul 69
 — protidic 56

Metoda „stop flow“ 261
 Metode de cercetare a substanțelor diuretice 260
 — — — — —, clearance-ul renal 261
 — — — — —, metoda „stop flow“ 261
 — — — — —, microanaliza secvențială prin micro-puncție 261
 Mezangium 26
 Micțiunea 459
 — dificilă (disuria) 272
 — dureroasă 271
 — incompletă 272
 — reflexă 459
 — voluntară 465
 Micțiunile imperioase 271
 — rare 271
 Miliaria 521
 — cristalină 521
 — profundă 521
 — roșie 521
 Modificările volumului urinar (poliuria și oligoanuria) 276
 Momentul apariției hematuriei 297
 Mucoviscidoza 522

N

Necroza corticală renală bilaterală 343
 Nefrolitiază urică 157
 Nefropatia hipercalcemică 185
 — hiperuricemică 157
 Nefroza lipidică 302

O

Obstruarea canalului glandelor eccrine 521
 Obstrucția mecanică tubulară ca mecanism al oligoanuriei 364
 Obstrucțiile căilor biliare intrahepatice 541
 — — urinifere inferioare 478
 — — — — —, acute totale 479
 — — — — —, cronice parțiale 479
 — — — — —, superioare (bazinet, uretere) 467
 — — — — —, acute unilaterale totale sau parțiale importante 467
 — — — — —, bilaterale 473
 — — — — —, cronice unilaterale 470
 — tractului urinifer 466
 Odorul schizofrenicilor 522
 Osmhidroza 521

Osteodistrofia fibroasă în IRC 400
 Osteomalacia în IRC 399
 Osteoporoza în IRC 400
 Osteoscleroza în IRC 400

P

Parathormonul (PTH) 101
 —, acțiunile fiziologice 101
 Patogenia anemiei renale din IRC 407
 Patogenia infecțiilor căilor urinare 484
 — — —, factori favorizanți 485
 — IRA 357
 — osteodistrofiei renale la bolnavii renali cronici dializați 399
 Peptidele mici 88
 Peretele capilarelor glomerulare 27
 Pericardita din IRC 418
 Pericitele 29
 Permeabilitatea membranei filtrante 114
 Pernițe polare 36
 Pielonefrita acută 489
 — cronică 489
 Pierderea excesivă de proteine prin urină 310
 — proteinelor pe cale digestivă (proteinoree) 311
 Pierderile renale de Na^+ în IRC 384
 Piuria 298
 Plafonarea efectului saluretic 259
 Podocitele 29
 Polakiuria 271
 Policitemia de origine renală 415
 Poliuria 277
 —, amiloidoza renală 278
 — compensatoare în IRC 376
 — de necesitate 377
 —, depleția de K^+ și hipokaliemia 277
 —, diabetul insipid 277
 —, — — nefrogen 277
 —, diminuarea FRG 279
 —, diureza osmotică 278
 —, excesul de ADH 279
 — forțată a lui Volhard 377
 —, hipercalemia 278
 —, insuficiența suprarenală 280
 —, reabsorbția crescută proximală de Na^+ 279
 —, reluarea diurezei după înlăturarea unei obstrucții a tractului urinar, și după transplant renal 278

Poliuria siclemia (anemia drepanocitară) 278
 Presiunea coloidosmotică a proteinelor din urina capsulară 121
 — — (oncotică) exercitată de proteinele plasmatiche 120
 — efectivă de filtrare 119
 — hidrostatică din capilarele glomerulare 119
 — intracapsulară 120
 Principalele grupe de substanțe diuretice 261
 — — — —, benzotiazidele 262
 — — — —, diuretice acidifiante 267
 — — — —, — mercuriale 261
 — — — —, — osmotice 267
 — — — —, grupul furosemid-acid etacrinic 264
 — — — —, — spironolactona-triamteren 266
 — — — —, — xantinelor 266
 Procedee experimentale de producere a hipertensiunii arteriale nefrogene 328
 Procesele de reabsorbție tubulară 123
 — — — —, mecanisme speciale 126
 — — — —, reabsorbția glucozei 130
 — — — —, transportul activ 124
 — — — —, reabsorbția aminoacizilor 137
 — — — —, — pasiv 126
 — — — —, — proteinelor 136
 — — — —, — ureei 153
 — — secreție tubulară 127
 — — — —, secreția activă 127
 Producerea renală de glucoză 66
 Prostaglandinele 104
 Proteina Tamm-Horsfall 299
 — Z 529
 Proteinoree 311
 Proteinuria 281
 — ciclică a adolescentului 288
 — de efort 286
 — în SN 308
 — lordotică 288
 — ortostatică 287
 — postprandială 288
 — prin excitanți mecanici (palpare, lovire) 288

Proteinuria prin excitanți termici (frig, cald) 288
 Proteinuriile glomerulare 285
 — — intermitente 286
 — — neselective 286
 — —, proteinuria de efort 286
 — — selective 286
 — permanente (organice) 288
 — postrenale (subrenale, nefrourologice) 289
 — renale 284
 — — fiziologice 284
 — — patologice 285
 — tubulare 289
 Pseudohipoparatiroidismul 192

R

Rahitismul familial hipofosfatic vitamin-D-rezistent 193
 Raporturile dintre hipotalamus, hipofiză și testicule în IRC 404
 Reabsorbția acetoacetatului 159
 — activă limitată de gradienti de concentrație 125
 — — — — T_m 125
 — aminoacizilor 137
 — —, fiziopatologie 143
 — —, mecanisme 138
 — anionilor organici 158
 — — — —, acetoacetatul 159
 — — — —, α -cetoglutaratul 159
 — — — —, citratul 158
 — — — —, β -hidroxibutiratul 159
 — — — —, lactatul 159
 — — — —, malatul 159
 — bicarbonatului 241
 — calciului, fosfatului și magneziului 178
 — — — —, calciul 178
 — — — —, fosforul plasmatic 186
 — — — —, magneziul 194
 — glucozei 130
 — —, fiziologie 130
 — —, fiziopatologie 133
 — lactatului 160
 — malatului 159
 — proteinelor 137
 — —, fiziologie 137
 — —, fiziopatologie 138
 — sodiului 160
 — —, fiziologie 160
 — —, fiziopatologie 167
 — sulfatilor 198

Reabsorbția și secreția acidului uric 154
 — — — — —, fiziologie 154
 — — — — —, fiziopatologie 155
 — — — potasiului 167
 — — — — —, fiziologie 167
 — — — — —, mecanismele transportului celular al K^+ 169
 — — — — — tubulară 123
 — tubulară a calciului 179
 — — — — —, alterările concentrației plasmatice a Ca^{2+} , Mg^{2+} și PO_4H^{2-} 180
 — — — — —, calcitonina 183
 — — — — —, diureticele 181
 — — — — —, glucocorticoizii suprarenali 184
 — — — — —, glucozizii cardiotonici 182
 — — — — —, hormonii tiroidieni 183
 — — — — —, mineralocorticoizii suprarenalieni 183
 — — — — — modificările presiunii de perfuzie renală 181
 — — — — —, parathormonul 182
 — — — — —, somatotropul hipofizar 183
 — — — — —, tulburările echilibrului acido-bazic 182
 — — — — —, vitamina D 183
 — — — — — fosfaților 188
 — — — — —, influențele altor ioni asupra fosfaturiei 188
 — — — — —, interrelațiile cu Na^+ 188
 — ureei, 153
 — —, fiziologie 153
 — —, fiziopatologie 154
 Receptorii intrarenali 80
 — —, baroreceptorii vasculari 80
 — —, chemoreceptorii 82
 Reflexele 3 și 6 Barrington 462
 Reflexul bulbar inhibitor al relaxării 462
 — — vezico-detrusor 461
 — 2 Barrington 463
 — 5 — 462
 — 7 Barrington 463
 — de continență 459
 — de pază (*guarding reflex*) 459
 — — stocare 459
 — inhibitor al relaxării 463
 — pelvi-abdomino-perineal 462
 — pontin detrusor-detrusor 462

Reflexul pontin uretero-detrusor 463
 — spinal detrusor 462
 — — detrusor-detrusor 464
 — — uretero-detrusor 463
 — vezico-uretral 462
 Refluxul vezico-uretral 475
 — —, secundar unor infecții urinare acute 477
 — —, secundar unor leziuni anatomice congenitale sau dobândite 476
 — —, primitiv idiopatic 477
 Reglarea prin feedback a secreției de renină în hipertensiunea renovasculară 326
 — secreției sudorale 514
 — volumului și osmolalității sectoarelor hidro-electrolitice 205
 — — — — —, aportul hidric 206
 — — — — —, capacitatea renală de diluție și concentrare urinară 208
 — — — — —, eliminările hidro-saline 207
 Renina 77
 Retenția acută de urină 479
 — azotată în IRA 348
 — azotată în IRC 378
 — de urină 273
 — urinară completă 273
 — — incompletă 274
 Retențiile hidro-saline 223
 — — hipotone 232
 — — izotone (edemele) 224
 — renale de Na^+ în IRC 385
 Reticulocitele în IRC 406
 Retrodifuziunea pasivă a lichidului intratubular ca mecanism al oligoanuriei 363
 Rinichiul, anatomie funcțională 25
 Rolul alterării metabolismului fierului în IRC 409
 — rinichiului în homeostazia tensională 322
 — — — — —, inactivarea unor substanțe presoare extrarenale 327
 — — — — —, secreția de substanțe cu acțiune hipertensivă 322
 — — — — —, — — — — — hipotensoare 327
 — — — — —, tulburările metabolismului Na^+ și al apei 328

S

Saliva 523
 — mixtă 524
 Scăderile bilirubinemiei 532
 Schimburile hidro-electrolitice dintre sectoare și compartimente 204
 Scurtarea duratei de viață a hematiilor în IRC 411
 Secreția acidului uric 127
 — activă 127
 — — limitată de concentrație 129
 — — — — — Tm 127
 — de H^+ 239
 — — hormon natriuretic 328
 — — renină, anumiți agenți umorali 87
 — — — — —, concentrația plasmatice a unor hormoni 88
 — — — — —, concentrațiile plasmatice ale unor ioni 88
 — — — — —, peptidele mici 88
 — — — — — renină și volemia 325
 — — — — — substanțe cu acțiune hipertensivă 322
 — — — — — hipotensoare 327
 — EDTA 128
 — PAH 127
 — pasivă 129
 — —, acizii slabi nedisociați 129
 — —, bazele slabe 129
 — tubulară 127
 Semnele cutanate în IRC 426
 Senzația de „tălpi care ard” 424
 Serina 61
 Sincopile de micțiune 518
 — vazo-vagale 518
 Sindroamele dezechilibrului hidric în IRC 386
 — — — — —, deshidratarea celulară 387
 — — — — —, — extracelulară 386
 — — — — —, dezechilibrele hidrice complexe 388
 — — — — —, hiperhidratarea celulară 387
 — — — — —, — extracelulară (sindromul edematos) 386
 — hiperhidrozice (hipersudorația) 517
 — — generalizate 517
 — — localizate 517
 — hipo- și anhidrotice 519
 — Arias 536
 — Claude Bernard-Horner 520
 — Crigler-Najjar 536

- Sindroamele de retenție azotată din IRC 379
 — — — — —, acidul uric 382
 — — — — —, amoniacul 383
 — — — — —, azotul total neproteic 381
 — — — — —, creatinina 382
 Sindromul de retenție azotată din IRC, fenolii 383
 — — — — —, indicanul 383
 — — — — —, polipeptidele 383
 — — — — —, ureea 379
 — — Toni-Debré-Fanconi 151
 — — tulburare a echilibrului acido-bazic în IRC 394
 — — — — — hidro-electrolitic în IRC 384
 — — — — —, acizii organici 394
 — — — — —, clorul 393
 — — — — —, magneziul 393
 — — — — —, sulfatii 394
 — — — — —, tulburările homeostaziei apei și sodiului 384
 — — — — —, — — — — — calciului 391
 — — — — —, — — — — — fosfaților 392
 — — — — —, — — — — — potasiului 389
 — — — — —, — — — — — Dubin-Johnson 538
 — — — — —, — — — — — edematos în IRC 386
 — — — — —, — — — — — Fanconi 135, 150, 194
 — — — — —, — — — — — Frey 518
 — — — — —, — — — — — Gilbert 535
 — — — — —, — — — — — hipertensiunii nefrogene 319
 — — — — —, — — — — — etiologie 319
 — — — — —, — — — — — patogenie 322
 — — — — —, — — — — — icteric 533
 — — — — —, — — — — — Lignac-Fanconi 151
 — — — — —, — — — — — Lowe 150
 — — — — —, — — — — — Lucey-Driscoll 537
 — — — — —, — — — — — picioarelor neliniștite 424
 — — — — —, — — — — — Rotor 538
 — — — — —, — — — — — Shy-Drager 520
 Sistemele tampon 236
 Sistemul kallikrein-bradikinină 103
 — — — — —, — — — — — renină-angiotensină 74
 — — — — —, — — — — — acțiuni fiziologice 90
 — — — — —, — — — — — tubular 30
 SN cu glomerulite diferite 307
 SN cu leziuni parietale pure sau predominante 305
 — — — — —, — — — — —, cu leziuni glomerulare minime 305
 — — — — —, — — — — —, glomerulonefrita extramembranoasă 306
 — — — — —, — — — — — proliferare endocapilară pură sau predominantă 306
 — — — — —, — — — — — extracapilară pură sau predominantă 306
 — — — — —, — — — — — primitive 304
 — — — — —, — — — — — secundare 303
 — — — — —, — — — — — cauze 303
 — — — — —, — — — — — tulburările metabolismului protidic 308
 — — — — —, — — — — — lipidic 312
 — — — — —, — — — — — hidro-mineral 315
 Spațiul subpodocitar 29
 Spironolactona 266
 Stadiul de deplină compensare a IRC 375
 — — — — —, — — — — — insuficiență renală compensată a IRC 375
 — — — — —, — — — — — cronică decompensată (preuremic) al IRC 378
 — — — — —, — — — — — uremic (terminal) al IRC 378
 Stenozele funcționale sau organice vezico-ureterale 472
 Stroma glomerulară 26
 Sulfatii în IRC 394
T
 Teofilina 266
 Teoria baroreceptorilor sau teoria „întinderii receptorilor” 324
 — — — — —, — — — — — clasică a nefronului patologic 375
 — — — — —, — — — — — maculei densa 324
 — — — — —, — — — — — simpatică a secreției de renină 325
 — — — — —, — — — — — umorală a secreției de renină 326
 Teste terapeutice în hipertensiunea renovasculară 338
 Testul cutanat la angiotensină în hipertensiunea renovasculară 338
 — — — — —, — — — — — Howard-Connor în hipertensiunea renovasculară 336
 — — — — —, — — — — — la angiotensină Kaplan și Silah în hipertensiunea renovasculară 338
 Tirozinoza 145
 Tirozinemia ereditară 146
 — — — — —, — — — — — tranzitorie 146
 Transferul proteinelor plasmatice în spațiile interstițiale 311
 Transportul activ 124
 — — — — —, — — — — — reabsorbție activă limitată de gradientii de concentrație 125
 — — — — —, — — — — — — — — — — Tm 125
 — — — — —, — — — — — de oxigen și curba de disociere a oxihemoglobinei în anemia renală 414
 — — — — —, — — — — — pasiv 126
 — — — — —, — — — — — debit urinar masiv (*bulk flow*) 126
 — — — — —, — — — — — gradient de concentrație 126
 — — — — —, — — — — — electric 126
 — — — — —, — — — — — oncotic transtubular 126
 — — — — —, — — — — — gradient osmotic 126
 — — — — —, — — — — — plasmatic al bilirubinei neconjugate 527
 — — — — —, — — — — — și excreția finală a K⁺ 173
 — — — — —, — — — — —, — — — — — dezechilibrele acido-bazice 174
 — — — — —, — — — — —, — — — — — hormonii adrenocorticali 174
 — — — — —, — — — — —, — — — — — variațiile capitalului de K⁺ și al potasemiei 174
 — — — — —, — — — — —, — — — — — variațiile volumelor lichidelor extracelulare și echilibrul Na⁺ 174
 Triamterenul 266
 Trombocitele în IRC 406
 Tubii colectori 34
 Tubul distal 34
 — — — — —, — — — — — proximal 30
 — — — — —, — — — — —, — — — — — *pars convoluta* 31
 — — — — —, — — — — —, — — — — — *recta* 31
 Tulburarea sintezei și distrugerii proteinelor 310
 Tulburările calitative ale secreției sudorale 521
 — — — — —, — — — — — cardiovasculare din IRC 417
 — — — — —, — — — — —, — — — — — hipertensiunea arterială 417
 — — — — —, — — — — —, — — — — — pericardita 418
 — — — — —, — — — — — în IRA 353
 — — — — —, — — — — — digestive în IRA 353
 — — — — —, — — — — — eliminării sudorii 521
 — — — — —, — — — — — endocrine din IRC 396
 — — — — —, — — — — —, — — — — — corticosuprarenalele 406
 — — — — —, — — — — —, — — — — — disfuncția tiroidei 405
 — — — — —, — — — — —, — — — — — gonadice 404
 — — — — —, — — — — —, — — — — — hiperparatiroidiile secundare 396

Tulburările endocrine din IRC, hipofiza 406
 — fosfo-calcice după transplantarea renală 403
 — generale din IRC 426
 — gonadice din IRC 404
 — hematologice din IRC 406
 — — —, anemia renală 406
 — — —, hemoragipare 416
 — — —, leucocitele 406
 — — —, măduva osoasă 407
 — — —, reticulocitele 406
 — — —, trombocitele 406
 — hemoragipare din IRC 416
 — homeostaziei apei și sodiului în IRC 384
 — — calciului în IRC 391
 — — fosfaților în IRC 392
 — — potasiului în IRC 389
 — metabolismului aminoacizilor cu catenă laterală (leucină, izoleucina și valina) 146
 — — fenilalaninei și tirozinei 145
 — — glucidic în IRC 420
 — — hidro-mineral din SN 315
 — — lipidic din SN 312
 — — —, mecanismul plasmatic 312
 — — —, rolul ficatului 312
 — — —, țesuturile periferice 312

Tulburările metabolismului lipidic din SN, rolul rinichiului 313
 — — lipidic în IRC 419
 — — protidic din SN 308
 — — —, disproteinemia 311
 — — —, hipoproteinemia 310
 — — —, proteinuria 308
 — — — în IRC 422
 — — micționale neurogene 492
 — — — prin leziuni nucleare și/sau subnucleare 492
 — — — — nervoase mixte 499
 — — — — supranucleare 496
 — — micțiunii 270
 — —, incontinență de urină 274
 — —, micțiunea dificilă (disuria) 272
 — —, micțiunea dureroasă 271
 — —, — incompletă 272
 — —, micțiunile imperioase 271
 — —, — rare 271
 — —, polakiuria 270
 — —, retenția de urină 273
 — — nervoase din IRC 424
 — — neuro-psihice în IRA 353
 — — respiratorii din IRC 425

Tulburările respiratorii în IRA 354
 — sanguine în IRA 354

T

Tesutul conjunctiv interstțial 34

U

Ultrafiltrarea glomerulară 114

— —, permeabilitatea membranei filtrante 114

Utilizarea renală a glucozei 62
 — terapeutică a diureticilor 256

Uropatia obstructivă 194

V

Variațiile fiziologice ale aminoaciduriei 141

Vasopresina 93

Vezica automată 496

— autonomă 493

— mixtă 499

— neurogenă 492

— — atonă 493

— — iritabilă 499

— — neinhibată 498

— — reflex spastică iritabilă 497

— spinală 496

— tabetică 493

Vit. B₁₂ (ciancobalamina) în IRC 412

TEHNOREDATOR : N. PANAITIDE
COLI TIPAR : 35
BUN DE TIPAR : 10.XII.1980



COMANDA NR. 500
COMBINATUL POLIGRAFIC „CASA SCINTEII” — BUCUREȘTI
REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMANIA



Scanned with OKEN Scanner